

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-278886

(P 2 0 0 1 - 2 7 8 8 8 6 A)

(43) 公開日 平成13年10月10日 (2001. 10. 10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
C07D498/10		C07D498/10	S 4C072
A61K 31/537		A61K 31/537	4C086
A61P 9/10	101	A61P 9/10	101
9/12		9/12	
11/00		11/00	
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全63頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-89267 (P 2000-89267)

(22) 出願日 平成12年 3 月28日 (2000. 3. 28)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋 3 丁目14番10号

(72) 発明者 堀野 治彦

東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 石山 崇

東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外 4 名)

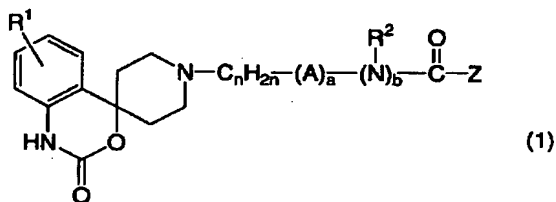
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサジン誘導体及びこれを含有する医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)

【化 1】



〔R<sup>1</sup>はH又は低級アルキル基を、Aは置換基を有してもよいフェニレン基又は5若しくは6員の2価の複素環式基を、R<sup>2</sup>はH又は低級アルキル基を、Zは置換基を有してもよい低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、フェニル基、縮合多環炭化水素基、複素環式基、縮合複素環式基、アリーールアミノ基、ヘテロアリーールアミノ基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、縮合多環炭化水素オキシ基、複素環オキシ基、又はヘテロアリーールアルキル基を、nは1～4の整数を、a及びbは0又は1を示す。〕で表されるベンゾオキサジン誘導体、その塩又はそれらの溶媒和物、及びこれを含有する

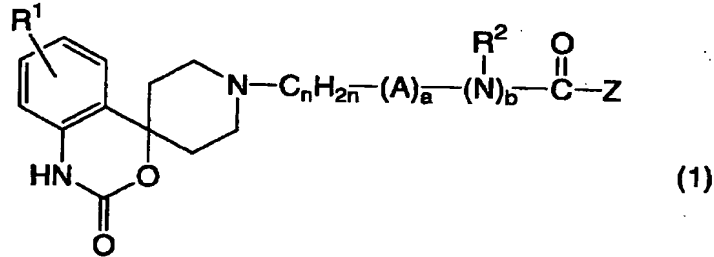
医薬。

【効果】 MCP-1の受容体に対する拮抗作用に優れ、動脈硬化症、糸球体腎炎、腎硬化症、肺高血圧症、リウマチ、喘息等の予防・治療剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を示し、Aは置換基を有してもよいフェニレン基又は置換基を有してもよい5若しくは6員の2価の複素環式基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示し、Zは置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基、置換基を有してもよいアリールアルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、置換基を有してもよいアリールアミノ基、置換基を有してもよいヘテロアリールアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素オキシ基、置換基を有してもよい複素環オキシ基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基を示し、nは1～4の整数を示し、a及びbは0又は1を示す。〕で表されるベンゾオキサジン誘導体、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】 一般式(1)において、nが2であり、aが1であり、bが1である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】 一般式(1)において、nが2であり、aが0であり、bが1である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】 一般式(1)において、nが2であり、aが1であり、bが1であり、Zが置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基、置換基を有してもよいアリールアルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、置換基を有してもよいアリールアミノ基、置換基を有してもよいヘテロアリールアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素オキシ基、又は置換基を有してもよい複素環オキシ基である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項5】 一般式(1)において、nが2であり、aが0であり、bが1であり、Zが置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、

置換基を有してもよいアリールアルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、置換基を有してもよいアリールアミノ基、置換基を有してもよいヘテロアリールアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよい複素環オキシ基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項6】 一般式(1)において、Zが置換基を有してもよい3,4-ジヒドロナフチル基、置換基を有してもよい5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテニル基、又は2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピニル基である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項7】 一般式(1)において、nが2であり、aが0であり、bが1であり、Zが置換基を有してもよい3,4-ジヒドロナフチル基、置換基を有してもよい5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテニル基、又は2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピニル基である請求項1記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】 請求項1～7のいずれかに記載のベンゾオキサジン誘導体、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬。

【請求項9】 動脈硬化症、糸球体腎炎、腎硬化症、肺高血圧症、リウマチ又は喘息の予防・治療剤である請求項8記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、単球走化活性化因子1 (Monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1) 受容体拮抗薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 MCP-1は、76アミノ酸からなるペプチドで、遊走惹起サイトカインの一種であり、白血球系細胞である単球に高い特異性を有する遊走活性化因子である。

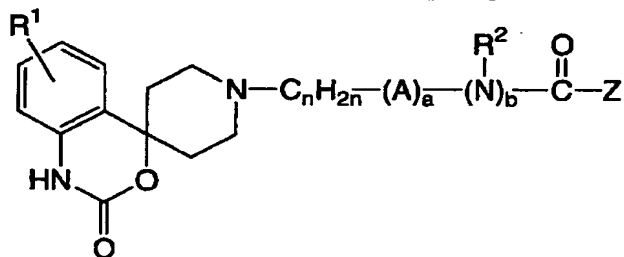
【0003】 感染症や外傷等の組織障害によって引き起こされた炎症は、完全に修復できない病巣においては慢性炎症化する。その病巣では、MCP-1が産生されるが、循環血中に遊離されたMCP-1が単球を炎症組織内に誘引

活性化する。病巣が血管である場合には、誘引活性化された単球は、血管内皮細胞下へ遊走浸潤してマクロファージ化する。このマクロファージは、活性酸素の産生、MCP-1等の各種サイトカイン、補体タンパク質、マトロプロテアーゼ等を産生遊離するとともに、脂質を吸収して泡沫化する。遊離された各種サイトカイン、補体タンパク質、マトロプロテアーゼ等は、更にその病巣の炎症を増悪する。病巣が冠動脈である場合には、動脈硬化を引き起こし、血栓の形成が容易となり心筋梗塞の基礎要因となる(最新医学, 53巻, 2898頁, 1998年)。病巣が腎である場合には、糸球体腎炎、腎硬化症の一因となる。また病巣が肺である場合には、肺高血圧の病因となる。その他、MCP-1はリウマチや喘息との関係も示唆されている(BIO Clinica, 12巻, 769頁, 1997年)。

【0004】MCP-1による単球の遊走活性化は、単球表面上にあるMCP-1の受容体を介して行なわれる。従って、この受容体とMCP-1との結合を阻害すれば、上述の各種疾患を予防・治療することが可能と考えられ、MCP-1受容体拮抗薬の探索研究が行なわれてきた。その結果、例えば下記の化合物(A)が見出されている(第26回米国メディシンルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 1998年6月14~18日)。

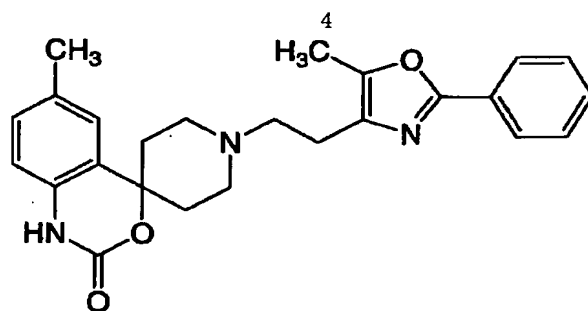
【0005】

【化2】



(1)

【0010】〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、Aは置換基を有してもよいフェニレン基又は置換基を有してもよい5若しくは6員の2価の複素環式基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、Zは置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基、置換基を有してもよいアリーラルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、置換基を有してもよいアリーラルアミノ基、置換基を有してもよいヘテロアリーラルアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素オキシ基、置換基を有してもよい複素環オキシ基、又は置換基を有してもよいヘテロアリーラルアルキル基を示し、nは1~4の整数を示し、a及びbは0又は1を示す。〕で表されるベンゾオキサジン誘導体、その塩又はそれらの溶媒和物



10 【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記化合物のMCP-1受容体結合阻害活性は十分なものとはいえず、更に高い活性を有するMCP-1受容体結合阻害剤の開発が望まれる。

【0007】

【課題を解決するための手段】かかる実情において本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、下記一般式(1)で示される新規ベンゾオキサジン誘導体が、MCP-1の受容体に対する拮抗作用に優れ、動脈硬化症、糸球体腎炎、腎硬化症、肺高血圧症、リウマチ、喘息等の予防・治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、次の一般式(1)

【0009】

【化3】

を提供するものである。

【0011】また本発明は、上記化合物を含有する医薬を提供するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】一般式(1)において、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、かかる低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1~5のアルキル基が挙げられるが、R<sup>1</sup>としては水素原子及びメチル基、特にメチル基がより好ましい。

【0013】一般式(1)において、nは1~4の整数を示し、C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>としては直鎖及び分岐鎖のいずれでもよく、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、メチルトリメチレン基等が挙げられ、なかでもエチレン基(n=2)が好ましい。

【0014】一般式(1)において、Aがフェニレン基の場合は、オルト、メタ及びパラのいずれでもよいが、メタフェニレン基が好ましい。Aが5又は6員の2価の複素環式基の場合は、チアゾール、ピリミジン、フラン、

チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール等の複素環が2個の基となったものを具体的な例として挙げることができる。これらのフェニレン基又は2個の複素環式基は置換基を有してもよく、特に $C_6H_2$ が結合した部位に対して2位又はオルト位に置換基を導入すると活性が上がり、好ましい。Aが有してもよい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノアルキルオキシ基、複素環オキシ基、複素環アルキルオキシ基、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルカノイル基等が挙げられる。ここで、低級アルキル基及び低級アルコキシ基としては、炭素数1~5のものが好ましく、アラルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にフェニル基が置換したものが好ましく、ヘテロアリールオキシ基としては、上記のアルコキシ基にイミダゾリル基、ピリジル基等が置換したものが好ましく、アミノアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基に無置換又は1若しくは2個の低級アルキル基が置換したアミノ基が置換したものが好ましく、複素環オキシ基としては、水酸基に5~7員の芳香族複素環式基又は5~7員の非芳香族複素環式基が置換したものを意味し、中でも無置換又は低級アルキル基が置換したピロリジニルオキシ基、無置換又は低級アルキル基が置換したピペリジニルオキシ基、無置換又は低級アルキル基が置換したピペラジニルオキシ基等が好ましく、複素環アルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にピロリジニル基、ピロリジノ基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基等が置換したものが好ましく、低級アルカノイル基としては炭素数2~5のものが好ましい。これら置換基のなかでも、特にメチル基、メトキシ基、エトキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、4-モルホリニルオキシ基、3-ピロリジニルオキシ基、ジメチルアミノエチルオキシ基、2-(1-メチルピロリジン-3-イル)エチルオキシ基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルオキシ基、2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ基、塩素原子、アミノ基、水酸基、アセチル基が好ましい。

【0015】一般式(1)において、 $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、かかる低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1~5のアルキル基が挙げられるが、 $R^2$ としては水素原子がより好ましい。

【0016】一般式(1)において、Zが低級アルキル基の場合、炭素数1~7の直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、その一部又は全部が環状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基等の直鎖アルキル基；イソプロピル基、tert-ブチル基、ネオペンチル基等の分岐鎖アルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の環状アルキル基；シクロ

ペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等の一部に環状構造を有するアルキル基が挙げられる。これらの中でも、特に嵩高いアルキル基が好ましく、具体的にはtert-ブチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が好ましい。これらの基には、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アミノ基等が置換していてもよい。また、上記の嵩高いアルキル基とは別に、シクロプロピル基も好ましく、フェニル基等の置換又は無置換のアリール基が置換したシクロプロピル基がより好ましい。

【0017】Zがアラルキル基の場合は、炭素数1~4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を部分構造とするフェニルアルキル基又はナフチルアルキル基が挙げられ、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等を好ましい例として挙げることができる。また、これらのアラルキル基には、低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、アリールアルケニル基、アリール基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基、縮合複素環式基、ヘテロアリールアルキル基等が置換していてもよい。

【0018】Zが低級アルケニル基の場合、炭素数2~7の直鎖アルケニル基、分岐鎖アルケニル基、その一部又は全部が環状のアルケニル基が挙げられる。具体的にはビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、アリル基、シクロヘキシリデンメチル基等が挙げられる。この場合にも、嵩高いアルケニル基が好ましく、具体的にはシクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基等が好ましい。

【0019】Zがアリールアルケニル基の場合、炭素数2~7の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を部分構造とするフェニルアルケニル基又はナフチルアルケニル基が挙げられ、スチリル基及びナフチルビニル基を好ましい具体例として挙げることができる。また、例えばスチリル基の場合には、その3位にフェニル基又は4-メチルフェニル基等が置換しているものが好ましい。このようにアリールアルケニル基には、低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、アリールアルケニル基、アリール基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基、縮合複素環式基、ヘテロアリールアルキル基等が置換していてもよく、中でも嵩高い置換基であるtert-ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数5~7の分岐鎖若しくは環状のアルキル基、ベンジ

ル基等のアラルキル基、フェニル基、4-メチルフェニル基等のアリール基、スチリル基等のアリールアルケニル基、tert-ブトキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の炭素数5~7の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基等のアラルキルオキシ基、ベンゾイル基等のアロイル基、ベンゾイルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基等のアシルアミノ基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、ピリジニル基等の複素環式基等が置換しているものが好ましく、上記の置換基がアリールアルケニル基のアリール基部分に置換しているものがより好ましく、さらにそのアリール基部分がフェニル基である場合には、上記の置換基がアルケニル基の結合位置に対してメタ位にあるものが特に好ましい。また、上記の置換基にはさらに低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アミノ基等が置換していてもよい。

【0020】Zがフェニル基の場合には、低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、アリールアルケニル基、アリール基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基、縮合複素環式基、ヘテロアリールアルキル基等から選ばれる1の又は同種若しくは異種の複数の置換基を有していてもよい。上記の置換基は、メタ位に置換するものが好ましく、その具体的な例としてトリフルオロメチル基がメタ位に置換したものを挙げることができる。

【0021】Zが縮合多環炭化水素基の場合、総炭素数9~18の縮合2~4環炭化水素基、例えばナフチル基、3,4-ジヒドロナフチル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基、5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテニル基、インダニル基、アントラセニル基、フェナントレニル基等が具体的な例として挙げられる。これらの縮合多環炭化水素基には、低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、アリールアルケニル基、アリール基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ニトロ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基、縮合複素環式基、ヘテロアリールアルキル基等が置換していてもよい。上記の縮合多環炭化水素基の中でも、3,4-ジヒドロナフチル基及び5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテニル基を好ましい例として挙げらる。ことができ、より具体的には3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル基及び5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテン-8-イル基が好まし

い。3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル基の場合には、その7位に、5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテン-8-イル基の場合には、その2位に、高い置換基を有するものがより好ましい。高い置換基としては、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基等を特に好ましい例として挙げることができる。

【0022】Zが複素環式基の場合、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する5~7員の複素環式基を意味し、例えばフリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリニル基、ピラニル基、オキセピニル基、ジヒドロオキセピニル基、テトラヒドロフリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基等を挙げることができる。これらの複素環式基は、低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、アリールアルケニル基、アリール基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基等から選ばれる1の又は同種若しくは異種の複数の置換基を有していてもよい。

【0023】Zが縮合複素環式基の場合、上記複素環式基にベンゼン環、テトラヒドロナフタレン環又は上記と同様の他の複素環が2原子以上を共有して結合したものが挙げられ、具体的にはインドリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロピリジニル基、4,5-ジヒドロナフトチエニル基、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピニル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ基等が挙げられる。それらのうち、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピニル基が好ましく、さらに特定するならば、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル基がより好ましく、7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル基や7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル基を特に好ましいものとして挙げることができる。このように、縮合複素環式基には、低級アルキル基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリール基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基等が置換していてもよく、中でも高い置換基であるtert-ブチル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基等の炭素数5~7の分岐鎖若しくは環状のアルキル基、ベンジル基等のアラルキル基、フェニル基等のアリール基、スチリル基等のアリールアルケニル基、tert-ブトキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の炭素数5~7の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基等のアラルキルオ

キシ基、ベンゾイル基等のアロイル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、ベンゾイルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基等のアシルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、ピリジル基等の複素環式基等が置換しているものが好ましい。それらの置換基にはさらに低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アミノ基等が置換していてもよい。

【0024】Zがアリールアミノ基の場合には、そのアリール部分に低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基等が置換していてもよく、具体例としてはアニリノ基等を挙げることができる。

【0025】Zがヘテロアリールアミノ基の場合には、そのヘテロアリール部分に低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基等が置換していてもよく、具体例としてはピリジルアミノ基等を挙げることができる。

【0026】Zがアルコキシ基の場合、炭素数1～7の直鎖、分岐鎖又はその一部若しくは全部が環状となったものが挙げられ、具体的には前述の炭素数1～7のアルキル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。これらのうち、アルキル部分が嵩高いアルコキシ基が好ましく、具体的にはtert-ブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチル基等を好ましい例として挙げることができる。

【0027】Zがアラルキルオキシ基の場合には、フェニルアルキルオキシ基が挙げられ、なかでもフェニルC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基、特にベンジルオキシ基が好ましく、そのベンゼン環部分には水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アミノ基、複素環式基等が置換していてもよい。

【0028】Zが縮合多環炭化水素オキシ基の場合には、前述の縮合多環炭化水素基に酸素原子が結合したものを意味し、具体例としてはインダニルオキシ基等を挙げることができる。

【0029】Zが複素環オキシ基の場合には、前述の縮合多環炭化水素基に酸素原子が結合したものを意味し、具体例としてはテトラヒドロフリルオキシ基、ピペリジルオキシ基等を挙げることができる。ピペリジルオキシ基は、窒素原子上に低級アルキル基、アラルキル基、ア

リール基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基等の置換基を有していてもよい。

【0030】Zがヘテロアリールアルキル基の場合、アルキル基に単環性又は縮合多環性の芳香族複素環式基が置換したものを意味し、具体的にはフリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イミダゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ベンゾイソオキサゾリルメチル基等を挙げることができる。これらのヘテロアリールアルキル基にはヘテロアリール部分及びアルキル部分のいずれにも低級アルキル基、アリール基、アラルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、複素環式基等が置換していてもよい。

【0031】上で述べたZが有してもよい置換基について、以下に説明する。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨ素原子を示し、低級アルキル基とは炭素数1～7のものを示し、1ないし複数のハロゲン原子で置換された炭素数1～7のアルキル基を含む。低級アルコキシ基とは炭素数1～7のアルキル基に酸素原子が結合したものを示し、アラルキル基とは炭素数1～4のアルキル基を部分構造とするフェニルアルキル基及びナフチルアルキル基を示し、アラルキルオキシ基は上記のアラルキル基に酸素原子が結合したものを示し、低級アルケニル基とは炭素数2～7の直鎖状又は分岐状のものを示し、アリールアルケニル基とは炭素数2～4のアルケニル基を部分構造とするフェニルアルケニル基及びナフチルアルケニル基を示し、アリール基とはフェニル基及びナフチル基を示し、低級アルカノイル基とは炭素数1～7の直鎖状、分岐状又は一部若しくは全部が環状となったアルキル基とカルボニル基が結合したものを示し、低級アルコキシカルボニル基とは炭素数1～7の直鎖状、分岐状又は一部若しくは全部が環状となったアルキル基を部分構造とするアルコキシカルボニル基を示し、アリールオキシ基とは、上記のアリール基と酸素原子が結合したものを示し、アロイル基とはベンゾイル基及びナフトイル基を示し、アシルアミノ基とはベンゾイルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基等を示し、複素環式基とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の同種若しくは異種のヘテロ原子を有する5若しくは6員の芳香族又は非芳香族の複素環式基を示し、縮合複素環式基とは上記の複素環式基にベンゼン環が縮合した基、及び上記の5若しくは6員の複素環式基に上記の同種若しくは異種の5若しくは6員の複素環が縮合した基を示し、ヘテロアリールアルキル基とは炭素数1～7の直鎖状又は分岐状のアルキル基に5若しくは6員の芳香族複素環式基、5若しくは6員の芳香族複素環式基にベンゼン環が縮合した基、及び5若しくは6員の芳香族複素環式基に同種若しくは異種の5若しくは6員の複素環が縮合した基が結合したものを示す。上記のアラルキル基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ

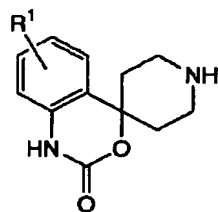
基、アリールアルケニル基、アリール基、アシルアミノ基、アロイル基、複素環式基、縮合複素環式基及びヘテロアリールアルキル基には、上述のハロゲン原子、低級アルキル基、アラルキル基、低級アルケニル基、アリールアルケニル基、アリール基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルコキシカルボニル基、複素環式基、縮合複素環式基及びヘテロアリールアルキル基、並びに水酸基、カルボキシ基、ニトロ基、アシルアミノ基及びアミノ基から



【0034】本発明のベンゾオキサジン誘導体(1)の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩等が 20 挙げられる。また本発明のベンゾオキサジン誘導体(1)又はその塩には、その溶媒和物、特に水和物も含まれる。

【0035】本発明の化合物の好ましい態様としては、例えば以下のようなものが挙げられる。

【0036】A. 一般式(1)において、nが2であり、aが1であり、bが1である化合物。この場合、Zが、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基、置換基を有してもよいアリールアルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、置換基を有してもよいアリールアミノ基、置換基を有してもよいヘテロアリールアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素オキシ基、又は置換基を有してもよい複素環オ 30



(5)

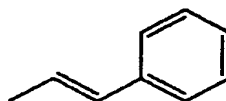
【0040】〈製造中間体(5)の製造〉まず、化合物(1)の製造中間体(5)の代表的な製造法を示す。

選ばれる1ないし複数の同種若しくは異種の置換基が置換していてもよい。

【0032】またZの構造に関し、一般式(1)上でZに隣接するカルボニル基との連結部分が二重結合又はシクロプロパン環である場合には、以下に示すようなトランス型が好ましい。

【0033】

【化4】



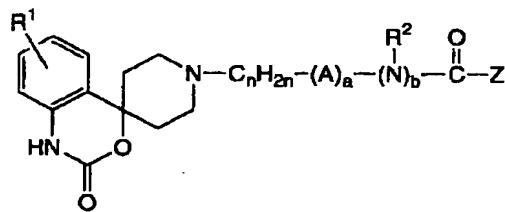
キシ基であるものがより好ましい。

【0037】B. 一般式(1)において、nが2であり、aが0であり、bが1である化合物。この場合、Zが、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアリールアルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、置換基を有してもよいアリールアミノ基、置換基を有してもよいヘテロアリールアミノ基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよい複素環オキシ基、又は置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基であるもの、特に、Zが、置換基を有してもよい3,4-ジヒドロナフチル基、置換基を有してもよい5H-6,7-ジヒドロベンゾシクロヘプテニル基、又は2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピニル基である化合物が特に好まし 30

【0038】《本発明化合物(1)の製造法》以下に、本発明の化合物(1)の製造方法について述べる。本発明の化合物(1)は、例えば下記の製造中間体(5)を経由することにより製造することができる。

【0039】

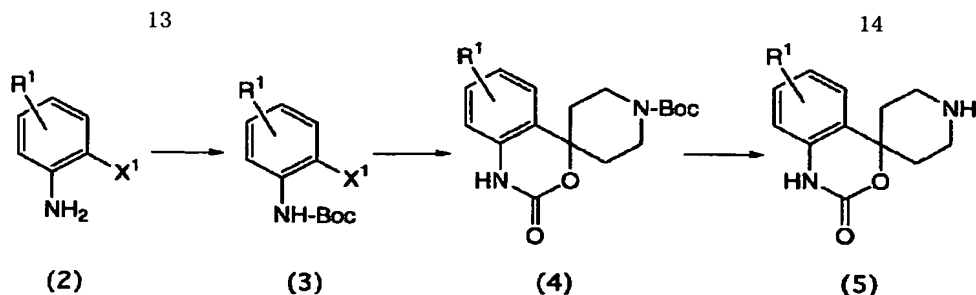
【化5】



(1)

【0041】

【化6】



【0042】〔式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、X<sup>1</sup>は水素原子又は臭素原子を示し、R<sup>1</sup>は前記 10 と同じものを示す。〕

【0043】製造中間体(5)は、文献(J. Med. Chem., 1983年, 26巻, 657-661頁、特開昭57-193485号公報、特開昭58-15979号公報又は第26回米国メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集、1998年6月14~18日)に記載の方法に従って製造することができる。

【0044】化合物(3)は、化合物(2)をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、ジ-tert-ブチルカルボネートにより処理することにより製造することができる。化合物(2)のX<sup>1</sup>がブロモ基の場合には、化合物(2)をテ 20 ラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、アルゴン気流下にソディウムビス(トリメチルシリル)アミドとジ-tert-ブチルカルボネートにより処理することで、化合物(3)を収率よく製造することができる。反応温度は、-100~50℃が好ましく、-78~30℃がより好ましい。

【0045】化合物(4)は、化合物(3)をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、アルゴン気流下にn-ブチルリチウムで処理し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(6)と反応させ、更にポタシウムtert-ブトキシドで処理することにより製造することができる。反応温 30 度は、-100~50℃が好ましく、-78~30℃がより好ましい。この工程では、化合物(3)の種類あるいは温度や反

応時間等によっては、ポタシウムtert-ブトキシドで処理しなくても化合物(4)を得ることができる場合がある。

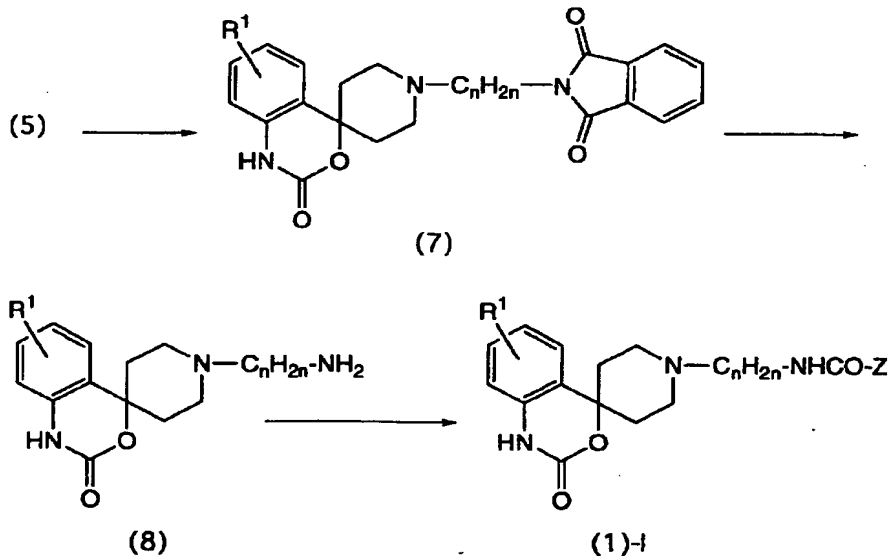
【0046】製造中間体(5)は、化合物(4)を例えばトリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより製造することができる。この場合、必要ならば塩化メチレン等の適当な溶媒を使用することも可能であり、反応温度は、-50~50℃であり、好ましくは0℃前後である。なお、上記工程において、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(6)の窒素原子の保護基は、tert-ブトキシカルボニル基に限られないが、反応収率、脱保護条件等からこの保護基が好ましい。また、製造中間体(5)は、脱保護に用いた酸の塩として得られるが、そのまま次の工程に使用してもよく、またアルカリ処理等により遊離塩基として単離して次の工程に使用してもよい。

【0047】以上のようにして得られた製造中間体(5)から、各タイプの本発明化合物(1)を製造することができる。

【0048】〈本発明化合物(1)-I (一般式(1)中、a = 0, b = 1)の製造〉本発明の化合物(1)-Iは、例えば、製造中間体(5)から、下記反応式に従って製造することができる。

【0049】

【化7】



【0050】〔式中、R<sup>1</sup>、n及びZは前記と同じもの 50 を示す。〕

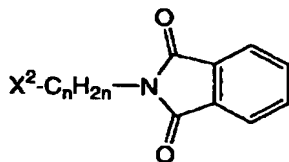


15

【0051】化合物(7)は、N,N-ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を用いて、製造中間体(5)に下記化合物(9)

【0052】

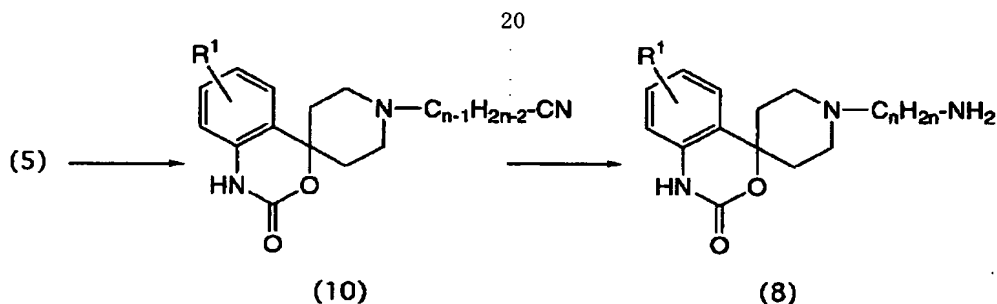
【化8】



(9)

【0053】〔式中、nは前記と同じものを示し、X²はハロゲン原子（例えばブロモ基、クロロ基、ヨード基等）、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等を示す。〕

【0054】を反応させることにより得ることができる。反応温度は、0～100℃が好ましく、40～70℃がより好ましい。



(10)

(8)

【0058】〔式中、R¹及びnは、前記と同じものを示す。〕

【0059】すなわち、製造中間体(5)とX²-CₙH₂ₙ-2-CNを用い、前述の化合物(7)の製造と同様の製造条件で化合物(10)を製造し、そのシアノ基を還元することにより化合物(8)を得ることができる。シアノ基の還元は、例えばテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で、水素化アルミニウムリチウムと-78～50℃、好ましくは-20～30℃で処理することにより行うことができる。

【0060】以上のようにして得られた中間体(8)から、a=0かつb=1である本発明の化合物(1)-Iを製造することができるが、当該化合物は、Zの種類によってアミド型、ウレイド型及びウレタン型の各タイプに分類される。

【0061】1) アミド型化合物の製造

(Zが、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよい低級アルケニル基、置換基を有してもよいアリールアルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素基、置換基を有してもよい複素環式基、置換基を有してもよい縮合複素環式基、ヘテロアリールアルキル基の場合)

16

【0055】化合物(8)は、化合物(7)をエタノール等の適当な溶媒中でヒドラジンと加熱還流することにより製造することができる。溶媒としては、エタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いるのが好ましく、ヒドラジンの代わりにモノメチルヒドラジンを用いてもよい。得られた化合物(8)を直接精製することが困難な場合には、(8)をジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させ、アミノ基をtert-ブトキシカルボニル基で保護した後にシリカゲル・カラム・クロマトグラフィ等で精製し、トリフルオロ酢酸等で脱保護することにより、純度の高いアミン(8)を得ることができる。その脱保護における反応温度は、-50～50℃であり、好ましくは0℃前後である。製造中間体(8)は、脱保護に用いた酸の塩として単離してもよいし、アルカリ処理をして遊離塩基として得てもよい。

【0056】また、化合物(8)は、別途下記の工程によっても製造することができる。

【0057】

【化9】

【0062】本発明化合物(1)-Iのうちアミド型のものは、カルボン酸Z-CO₂H(11)と中間体(8)を縮合することにより製造することができる。この縮合反応は、一般的に用いられているペプチド合成法により行なえばよい。一般的に用いられているペプチド合成法としては、例えば、アジド法、クロリド法、酸無水物法、DCC（ジシクロカルボジイミド）法、活性エステル化法、カルボジイミダゾール法、DCC/HOBT（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）法、水溶性カルボジイミドを使用する方法、ジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができる。それらの方法は、M. Bodanszky, Y. S. Klausner及M. A. Ondetti著“Peptide Synthesis”（A Wiley-Interscience Publication, New York, 1976年）、G. R. Pettit著“Synthetic Peptides”（Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年）、日本化学会編“第4版実験化学講座22巻 有機合成IV”（丸善株式会社, 1991年）等に記載されている。この縮合反応には、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は、-20～50℃が好ましく、-10～30℃がより好ましい。カルボン酸(11)

は、市販の化合物を用いてもよく、また文献に記載の方法若しくは実施例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したものを用いてもよい。

【0063】2) ウレイド型化合物の製造

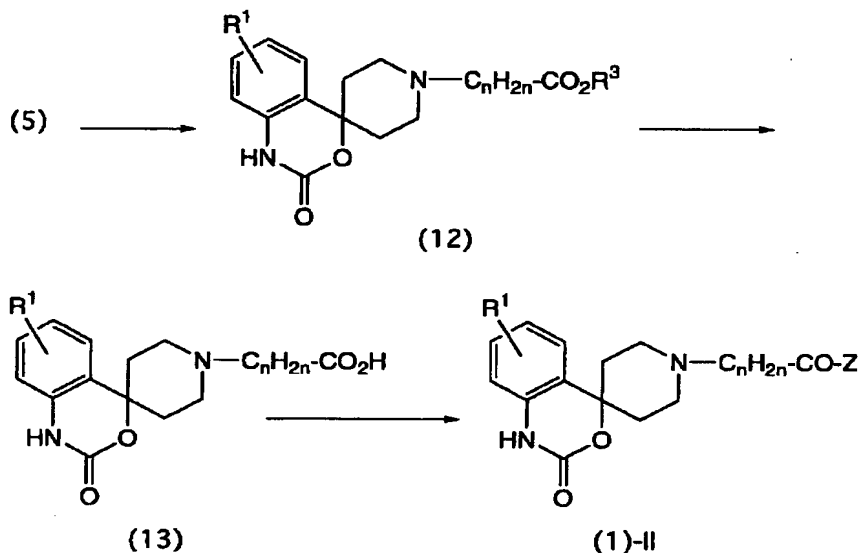
(Zが、置換基を有してもよいアミノ基の場合)

【0064】本発明の化合物(1)-Iのうちウレイド型のは、化合物(8)をクロロホルム等の溶媒中で、フェニルイソシアネート等の芳香族イソシアネートと室温前後の温度で反応させることにより製造することができる。またこのような化合物は、別法として化合物(8)をピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下に、-30~100℃で、好ましくは-10~60℃で、トリクロロメチルクロロホルメート、フェノキシカルボニルクロリド等と反応させた後、各種アミンと-30~100℃で反応させることによっても製造することができる。

【0065】3) ウレタン型化合物の製造

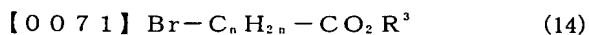
(Zが、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、置換基を有してもよい縮合多環炭化水素オキシ基、置換基を有してもよい複素環オキシ基の場合)

20



【0069】〔式中、R³は、低級アルキル基又は置換基を有してもよいベンジル基を示し、R¹、Z及びnは、前記と同じものを示す。〕

【0070】中間体(12)は、製造中間体(5)にN,N-ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を用いて、下記のプロモアルキレンカルボン酸エステル体(14)



【0072】〔式中、R³及びnは、前記と同じものを示す。〕

【0073】を反応させることにより製造することができる。反応温度は、0~100℃が好ましく、40~70℃がより好ましい。また、式(12)中、nが2の場合には、ブ

【0066】本発明中の化合物(1)-Iのうちウレタン型のは、アルコール類(あるいは、フェノール類等)とホスゲン三量体(トリホスゲン;ビス(トリクロロメチル)カーボネート)、あるいはトリクロロメチルクロロホルメート等との反応によって製造したアルコキシカルボニルクロリド(あるいは、フェノキシカルボニルクロリド等)と中間体(8)を反応させることにより製造することができる。反応温度は、-30~40℃が好ましく、-10℃~室温がより好ましい。アルコール類(又は、フェノール類等)は、市販の化合物を用いてもよく、また文献に記載の方法若しくは実施例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したものを用いてもよい。

【0067】〈本発明化合物(1)-II(一般式(1)中、a=0、b=0)の製造〉本発明の化合物(1)-IIは、例えば、製造中間体(5)から、下記反応式に従って製造することができる。

【0068】

【化10】

ロモアルキレンカルボン酸エステル体(14)の代わりに、アクリル酸エステルを用いて、中間体(12)を製造することもできる。その場合にも、同様な溶媒と塩基を使用して反応すればよい。また、プロモアルキレンカルボン酸エステル体(14)のプロモ基は、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、クロロ基、ヨード基等に変更することも可能である。その場合には、それぞれに適した温度等の条件の変更も必要となる。

【0074】カルボン酸(13)は、得られた化合物(12)を水酸化ナトリウム等のアルカリ性条件下で加水分解することにより製造することができる。反応温度は、-20~100℃が好ましく、-5~50℃がより好ましい。

50

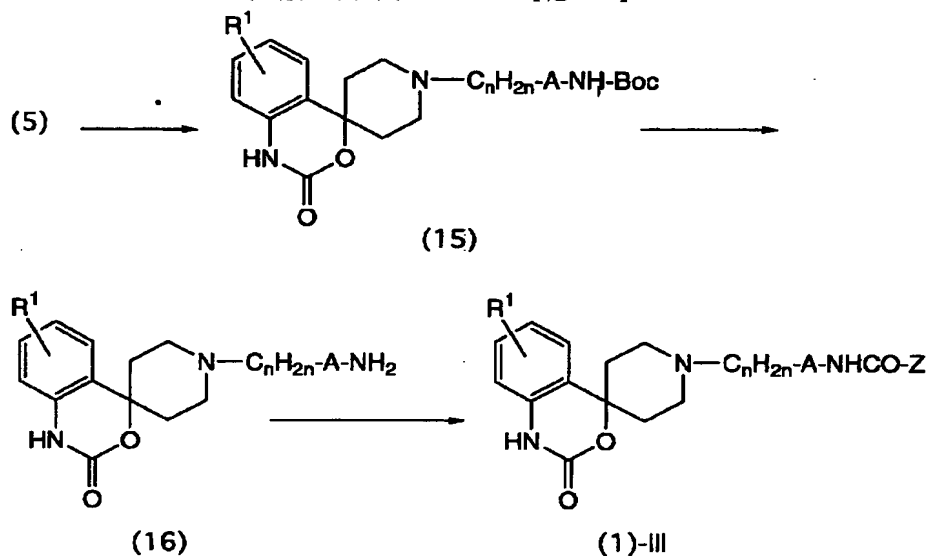
【0075】本発明の化合物(1)-IIは、中間体(13)と、例えば置換基を有してもよいアミン(Z-H)との縮合反応により製造することができる。その場合の反応条件等は、前述の一般的ペプチド合成法を使用すればよい。

【0076】〈本発明化合物(1)-III (一般式(1)中、a

= 1, b = 1) の製造〉本発明の化合物(1)-IIIは、例えば、製造中間体(5)から、下記反応式に従って製造することができる。

【0077】

【化11】



【0078】〔式中、R<sup>1</sup>、n、A、Boc及びZは前記と同じものを示す。〕

【0079】中間体(15)は、N,N-ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒及びトリエチルアミン、ジイソプロピル



【0081】〔式中、n、A及びBocは前記と同じものを示す。〕

【0082】を反応させることにより製造することができる。反応温度は、0~100℃が好ましく、40~70℃がより好ましい。なお、メシレート(17)のメタンスルホニルオキシ基は、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基等に変更することも可能である。その場合には、それぞれに適した温度等の条件の変更も必要となる。また、メシレート(17)は、対応するアルコール誘導体から製造することができる。すなわち、アルコール誘導体をピリジン等の塩基存在下に、-50~50℃でメタンスルホニルクロリドと反応させて製造することができる。ここで用いるアルコール誘導体は、市販の化合物を用いてもよく、また文献に記載の方法若しくは実施例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したものを用いてもよい。

【0083】化合物(16)は、化合物(15)を、例えばトリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより製造することができる。この場合、必要ならば塩化メチレン等の適当な溶媒を使用することも可能であり、反応温度は、-50~50℃であり、好ましくは0℃前後である。化合物(16)は、脱保護に用いた酸の塩として得てもよいし、アルカ

エチルアミン等の塩基を用いて、製造中間体(5)に下記のメシレート(17)

【0080】

リ処理等により遊離塩基として単離してもよい。

【0084】本発明の化合物(1)-IIIのうちアミド型のもは、中間体(16)とカルボン酸Z-CO<sub>2</sub>H(11)を縮合することにより製造することができる。その反応においては、前述の一般的に用いられているペプチド合成法を準用すればよい。カルボン酸Z-CO<sub>2</sub>H(11)は、市販の化合物を用いてもよく、また文献に記載の方法若しくは実施例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したものを用いてもよい。

【0085】また、本発明の化合物(1)-IIIのうちウレイド型のもは、化合物(16)をクロロホルム等の溶媒中で、フェニルイソシアネート等の芳香族イソシアネートと室温前後の温度で反応させることにより製造することができる。このような化合物は、別法として化合物(16)をピリジン又はトリエチルアミン等の塩基存在下に、-30~100℃で、好ましくは-10~60℃でトリクロロメチルクロルフォルメート、フェノキシカルボニルクロリド等と反応させた後、各種アミンと-30~100℃で反応させることにより製造することができる。

【0086】更に、本発明の化合物(1)-IIIのうちウレタン型のもは、中間体(16)に、アルコール類(あるいは、フェノール類等)とホスゲン三量体(トリホスゲン; ビス(トリクロロメチル)カーボネート)、あるいは

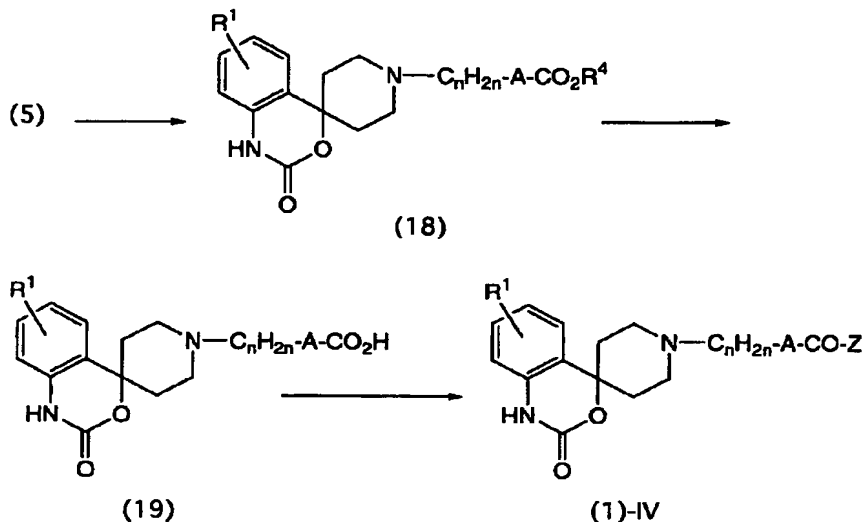
トリクロロメチル クロルフォルメート等との反応によって製造したアルコキシカルボニル クロリド（あるいは、フェノキシカルボニル クロリド等）を反応させることにより製造することができる。反応温度は、 $-30\sim-40^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-10^{\circ}\text{C}\sim$ 室温がより好ましい。アルコール類（あるいは、フェノール類等）は、市販の化合物を用いてもよく、また文献に記載の方法若しくは実施例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したもの

のを用いてもよい。

【0087】〈本発明化合物(1)-IV（一般式(1)中、 $a = 1$ 、 $b = 0$ ）の製造〉本発明の化合物(1)-IVは、例えば、製造中間体(5)から、下記反応式に従って製造することができる。

【0088】

【化 1 2】



【0089】〔式中、 $R^1$ 、 $n$ 、 $A$ 及び $Z$ は前記と同じものを示し、 $R^4$ は、低級アルキル基又は置換基を有してもよいベンジル基を示す。〕

【0090】中間体(18)は、製造中間体(5)にN,N-ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を用いて、下記のブロモ体(20)

$$\text{【0091】 } \text{Br}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{A}-\text{CO}_2\text{R}^4 \quad (20)$$

【0092】〔式中、 $n$ 、 $A$ 及び $R^1$ は前記と同じものを示す。〕

【0093】を反応させることにより製造することができる。反応温度は、0～100℃が好ましく、40～70℃がより好ましい。なお、プロモ体(20)のプロモ基は、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、クロロ基、ヨード基等に変更することも可能である。その場合には、それぞれに適した温度等の条件の変更も必要となる。

【0094】カルボン酸(19)は、得られた化合物(18)を水酸化ナトリウム等のアルカリ性条件下で加水分解することにより製造することができる。反応温度は、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-5\sim 50^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

【0095】本発明の化合物(1)-IVは、中間体(19)と、例えば置換基を有してもよいアミン(Z-H)との縮合反応により製造することができる。その場合の反応条件等は、前述の一般的に用いられているペプチド合成法を

使用すればよい。

【0096】以上の各反応で得られた中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等にして単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。

【0097】本発明のベンゾオキサジン誘導体(1)、その塩又はそれらの溶媒和物は、MCP-1受容体拮抗作用に優れ、医薬、特に動脈硬化症、糸球体腎炎、腎硬化症、肺高血圧症、リウマチ、喘息等の予防又は治療剤として有用である。

【0098】本発明の医薬は、ベンゾオキサジン誘導体(1)、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とするものであり、これらを単独で、又は薬学的に許容される溶剤、賦形剤、結合剤、希釈剤等の担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、注射剤、座剤等の剤型とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。例えば、経口投与用製剤とする場合には、本発明化合物をトラガントガム、アラビアガム、ショ糖エステル、レシチン、オリーブ油、大豆油、PEG400等の溶剤、澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケ

23

イ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせることで処方することにより、製造することができる。

【0099】本発明の化合物、その塩若しくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を医薬として使用する場合、投与量は患者の年齢、性別、症状等により異なるが、成人1人当たりの1日量は、0.1mg～1gが好ましく、0.5～500mgがより好ましい。この場合、1日量を数回に分けて投与することも可能であり、必要な場合には上記の1日量を超えて投与することも可能である。

【0100】

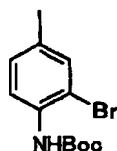
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0101】

【実施例】製造例1 tert-ブチル N-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)カルバメート

【0102】

【化13】



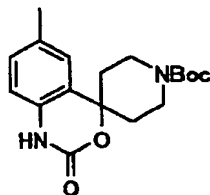
【0103】2-ブロモ-4-メチルアニリン (9.79g) のテトラヒドロフラン (170ml) 溶液に、-78℃冷却、アルゴン気流下で1.0M-ソジウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液 (104ml) を滴下し、同温にて更に15分間攪拌した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (12.2g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を滴下後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を分取し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (10%) で溶出し、表題化合物 (13.8g, 収率: 91%) を赤褐色油状物として得た。

【0104】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53(s, 9H), 2.27(s, 3H), 6.89(bs, 1H), 7.08(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.32(d, J=1.7Hz, 1H), 7.98(d, J=8.5Hz, 1H)。

【0105】製造例2 N'-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【0106】

【化14】



【0107】tert-ブチル N-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)カルバメート (3.21g) のテトラヒドロフラン (20ml)

24

1) 溶液に、-78℃冷却、アルゴン気流下で1.5M-n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (15.6ml) を滴下し、同温にて1時間間攪拌した。tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (2.2g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下し、同温にて4時間攪拌後徐々に-20℃まで昇温し、tert-ブトキシカリウム (0.3g) を加え、16時間室温にて攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (50%) で溶出し、表題化合物 (2.1g, 収率: 58%) を淡黄色固体として得た。

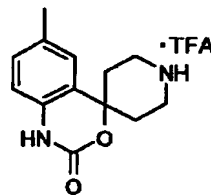
【0108】Mass (FAB) m/z: 332(M<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49(s, 9H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.08(d, J=13.2Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 3.28-3.33(m, 1H), 4.05-4.23(m, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 6.90(s-like, 1H), 7.05(dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 9.10(bs, 1H)。

【0109】製造例3 6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩

【0110】

【化15】



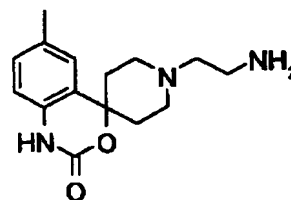
【0111】N'-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (7.6g) の塩化メチレン (50ml) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (5ml) を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (700ml) を加えて粉末とし、1時間攪拌した。結晶を濾取し乾燥することにより、表題化合物 (7.1g, 収率: 89%) を微黄色粉末として得た。

【0112】Mass (EI) m/z: 232(M<sup>+</sup>)。

【0113】製造例4 N'-(2-アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【0114】

【化16】



【0115】1) フタールイミドエチル体

6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (0.2638g) の N,N'-ジメチルホルムアミド (5.20ml) 溶液に、室温下 ジイソプロピルエチルアミン (0.530ml) 及び N-(2-プロモエチル)フタルイミド (0.57g) を加え、60℃で17時間 攪拌した。空冷後、水とクロロホルムを加えて分液し、 水層を再度クロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽 和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し た。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム- アセトン (25%) にて粗精製後、ジエチルエーテルにて 粉末化し、N'-(2-フタルイミドエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)- オン (0.2046g, 収率: 66%) を白色固体として得た。

【O 1 1 6】Mass (FAB) m/z : 406 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.95-2.12 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.67 (dt-like, J=11.7, 2.0Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.86-2.97 (m, 2H), 3.86 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.91 (s-like, 1H), 7.02 (d-like, J=8.1Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.83-7.95 (m, 2H).

【O 1 1 7】2) 表題化合物

(A法) N'-(2-フタルイミドエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.19g) のエタノール (20ml) -クロロホルム (20ml) 溶液に、ヒドラジン・一水和物 (0.075ml) を加え、 50℃にて1.5時間攪拌した。更に、ヒドラジン・一水和 物 (0.075ml) を追加し、50℃で15時間攪拌した。氷冷 し、析出した白色固体を濾別し、溶媒を減圧下濃縮する ことにより析出した固体を濾別した。この溶媒を減圧下 留去し乾燥することにより表題化合物 (0.1544g, 収 率: 定量的) を得た。

【O 1 1 8】Mass (FAB) m/z : 276 (M+H)<sup>+</sup>.

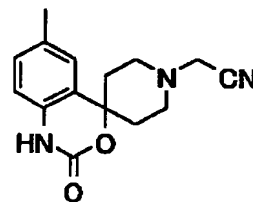
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.50-2.95 (m, 8H), 6.80 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.9Hz, 1H).

【O 1 1 9】(B法) N'-(2-フタルイミドエチル)-6-メ チルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジ ン)-2(1H)-オン (1.71g) のエタノール (20ml) -クロ ロホルム (80ml) 溶液に、2.0M-メチルアミン-テトラヒ ドロフラン溶液 (42ml) を加え、50℃にて3時間攪拌し た。更に、2.0M-メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (15ml) を追加し、50℃で17時間攪拌した。反応液を減 圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィーに付し、クロロホルム-飽和アンモニア-メタノール (15%) にて精製し、表題化合物 (0.831g, 収率: 72%) を白色固体として得た。

【O 1 2 0】製造例5 N'-シアノメチル-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【O 1 2 1】

【化17】



【O 1 2 2】製造例3で得られた6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (3.0g) のN,N'-ジメチルホルムアミド (60ml) 溶液に、プロモアセトニトリル (1.8ml) 及びジイソプロピルエチルアミン (6ml) を加え50℃にて 16時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加 えて分液し、水層を更に酢酸エチルにて抽出し有機層を 合わせ、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムに て乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロ ロホルム-メタノール (3%) にて溶出し、表題化合物 (1.95g, 収率: 83%) を得た。

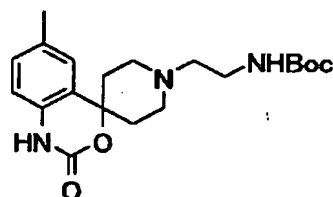
【O 1 2 3】Mass (FAB) m/z : 272 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H).

【O 1 2 4】製造例6 N'-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【O 1 2 5】

【化18】



【O 1 2 6】N'-シアノメチル-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (1.95g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、氷冷、アルゴン気流下1.0M-水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (12.5ml) を滴下し、3.5時間攪拌した。反応液に水を加え過剰の水素化アルミニウムリチウムを処理し、この反応液にジ-tert-ブチルジカーボネート (2.58g) のテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液を加え室温にて2時間攪拌した。水とクロロホルムを加えて分液し、水層を更にクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (3%) にて溶出し、表題化合物 (1.64g, 収率: 61%) を白色アモルファスとして得

た。

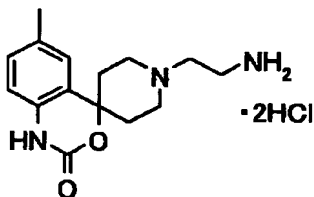
【0127】 Mass (FAB)  $m/z$ : 376(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47(s, 9H), 2.05-2.15(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.55-2.70(m, 4H), 2.75-2.85(m, 2H), 3.25-3.35(m, 2H), 4.99(bs, 1H), 6.73(d, J=8.0Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.04(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 8.43(bs, 1H).

【0128】製造例7 N'-(2-アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン 二塩酸塩

【0129】

【化19】



【0130】(A法)製造例4の2の(B法)で得られたN'-(2-アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.819g) のエタノール (15ml) 溶液に、室温下1.0M-塩酸-エタノール溶液 (8.90ml) を加え0.5時間攪拌した。析出物を濾取し、クロロホルムにて洗浄後乾燥させることにより、表題化合物 (0.796g, 収率: 77%) を白色固体として得た。

【0131】 Mass (ESI)  $m/z$ : 276(M+H)<sup>+</sup>.

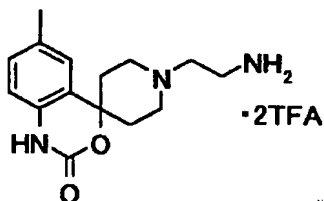
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.20-3.70(m, 12H), 2.27(s, 3H), 6.85(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 8.40(m, 3H), 10.32(s, 1H), 11.45(m, 1H).

(B法)製造例6で得られたN'-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (1.64g) のエタノール (5ml) 溶液に、1N-塩酸-エタノール溶液 (65ml) を加え室温にて3日間攪拌した。減圧下溶媒を濃縮し、更にエタノールを加え減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加え不溶物を濾取することにより、表題化合物 (1.21g, 収率: 80%) を白色粉末として得た。

【0132】製造例8 N'-(2-アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩

【0133】

【化20】



【0134】製造例6で得られたN'-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-

ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (1.17g) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え21時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて粉末化し、濾取することにより表題化合物 (0.978g, 収率: 62%) を得た。この結晶は吸湿性が高いものであった。

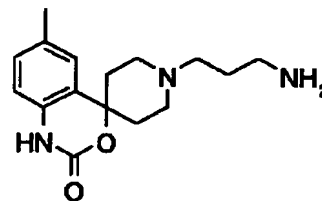
【0135】 Mass (EI)  $m/z$ : 275(M<sup>+</sup>).

【0136】製造例9 N'-(3-アミノプロピル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

10

【0137】

【化21】



【0138】1) フタルイミドプロピル体

製造例3で得られた6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (0.5g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.0ml) 及びN-(3-プロモプロピル)フタルイミド (1.16g) を加え60℃にて17時間攪拌した。空冷後、水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (3%) にて溶出し、N'-(3-フタルイミドプロピル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.506g, 収率: 84%) を淡黄色アモルファスとして得た。

【0139】 Mass (FAB)  $m/z$ : 420(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.75-2.05(m, 6H), 2.30(s, 3H), 2.45-2.55(m, 4H), 2.70-2.80(m, 2H), 3.75-3.85(m, 2H), 6.65-6.70(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.70-7.75(m, 2H), 7.85-7.90(m, 2H), 8.37(s, 1H).

【0140】2) 表題化合物

N'-(3-フタルイミドプロピル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.5g) のエタノール (40ml) 溶液にヒドラジン・一水和物 (0.23ml) を加え50℃にて15時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加えて不溶物を濾別した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-飽和アンモニア-メタノール (15%) にて溶出し、表題化合物 (0.05g, 収率: 15%) を無色アモルファスとして得た。

【0141】 Mass (FAB)  $m/z$ : 290(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.65-1.75(m, 2H), 2.10-2.15(m, 4

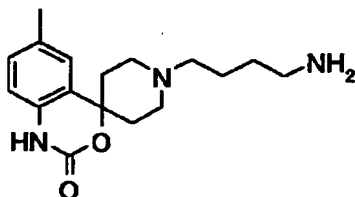
29

H), 2.31(s, 3H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.75-2.90(m, 4H), 6.70(m, 1H), 6.98(s, 1H), 7.04(m, 1H).

【0142】製造例10 N'-(4-アミノ-n-ブチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【0143】

【化22】



【0144】(A法)

1) フタルイミド-n-ブチル体

N-(4-ブromo-n-ブチル)フタルイミドを用い、製造例9の1)と同様の方法にてN'-(4-フタルイミド-n-ブチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを収率93%で無色アモルファスとして得た。

【0145】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.15(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.45-2.50(m, 2H), 2.55-2.65(m, 2H), 2.75-2.85(m, 2H), 6.70(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.03(m, 1H), 8.03(s, 1H).

【0146】2) 表題化合物

製造例9の2)と同様の方法にて表題化合物を収率11%で無色アモルファスとして得た。

【0147】Mass (FAB) m/z : 304(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.15(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.55-2.65(m, 2H), 2.70-2.75(m, 2H), 2.80-2.85(m, 2H), 6.66(m, 1H), 6.98(s, 1H), 7.04(m, 1H), 7.40-7.50(m, 1H).

【0148】(B法)

1) 3-シアノ-n-プロピル体

製造例3で得られた6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (1.0g) 及び4-ブromoブチロニトリル (0.43g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 懸濁液に、室温下、トリエチルアミン (0.92ml) を加えアルゴン気流下、60℃にて16時間攪拌した。空冷後、水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水にて3回水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (5%) にて溶出し、N'-(3-シアノ-n-プロピル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.67g, 収率: 77%) を得た。

【0149】Mass (EI) m/z : 299(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.80-2.00(m, 2H), 2.00-2.22(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.46(t, J=6.6Hz, 2H), 2.57(t, J=6.6H

30

z, 2H), 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 8.97(s, 1H).

【0150】2) 表題化合物の二トリフルオロ酢酸塩

N'-(3-シアノ-n-プロピル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.67g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に氷冷、アルゴン気流下、1.0M-水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (6.8ml) を滴下し、1時間攪拌した。過剰の試薬を10%水酸化ナトリウム水溶液にて処理し、デカントにて濾別した。溶媒にジtert-ブチルジカーボネート (0.6g) を加え室温にて1時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール (5%) 溶出物としてN'-(4-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-n-ブチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.64g, 収率: 70%) を無色アモルファスとして得た。

20 【0151】Mass (EI) m/z : 403(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44(s, 9H), 2.05-2.15(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.52-2.65(m, 2H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.10-3.20(m, 2H), 5.30(bs, 1H), 6.72(d-like, J=7.8Hz, 1H), 6.98(s-like, 1H), 7.03(d-like, J=7.8Hz, 1H), 8.33(bs, 1H).

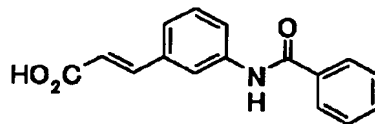
【0152】N-tert-ブトキシカルボニル体 (0.64g) の塩化メチレン (2ml) 溶液に室温下、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え2時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え粉末化を試みたが吸湿性のため粉末として得られなかったため、メタノールにて溶解しこれにトルエンを加え、減圧下溶媒を留去し乾燥させることにより、表題化合物の二トリフルオロ酢酸塩を得た。これ以上精製することなしに次の反応に供した。

【0153】Mass (EI) m/z : 303(M<sup>+</sup>).

【0154】製造例11 3-ベンズアミドケイ皮酸

【0155】

【化23】



【0156】1) ベンズアニリド体

3-アミノベンジルアルコール (1.17g) の塩化メチレン (20ml) -テトラヒドロフラン (20ml) 溶液に0℃冷却下トリエチルアミン (1.46ml) 及びベンゾイルクロリド (1.16ml) を加え、15分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、水層を更にクロロホルムにて抽出し有機層を合わせ、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロ



31

ホルム-メタノール (6%) 溶出物として (3'-ヒドロキシメチル)ベンズアニリド (2.27g, 収率: 100%) を薄褐色油状物として得た。

【0157】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.72 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 2H).

#### 【0158】2) ベンズアルデヒド体

(3'-ヒドロキシメチル)ベンズアニリド (2.16g) の塩化メチレン (60ml) 溶液に室温下、二酸化マンガン (9.32 g) を加え16時間攪拌した。不溶物をセライトにて濾別し、溶媒を減圧下留去することにより (3'-ホルミル)ベンズアニリド (1.58g, 収率: 74%) を白色固体として得た。

【0159】Mass (FAB) m/z: 226 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.45-7.70 (m, 5H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 9.97 (s, 1H).

#### 【0160】3) ケイ皮酸エチルエステル体

ジエチル ホスホノ酢酸エチルエステル (0.755g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に室温下、塩化リチウム (0.176g) を加え5分間攪拌後、トリエチルアミン (0.46ml) を加え20分攪拌した。この反応液に (3'-ホルミル)ベンズアニリド (0.744g) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液を滴下し2時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、水層を更にクロロホルムにて抽出し有機層を合わせ、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン (3%) 溶出物として3-ベンズアミドケイ皮酸エチルエステル (1.0g, 収率: 定量的) を白色固体として得た。

【0161】Mass (FAB) m/z: 296 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.26 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.47 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.45-7.72 (m, 5H), 7.80-7.95 (m, 4H).

#### 【0162】4) 表題化合物

3-ベンズアミドケイ皮酸エチルエステル (0.684g) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に室温にて、0.85M-水酸化ナトリウム水溶液 (13ml) を加え17時間攪拌後、更に50℃にて8時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、水層を塩酸水にてpH2とし、クロロホルムにて抽出し、水層を更にクロロホルムにて抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し濾別することにより、表題化合物 (0.103g, 収率: 17%) を白色固体として得た。

【0163】Mass (FAB) m/z: 268 (M+H)<sup>+</sup>.

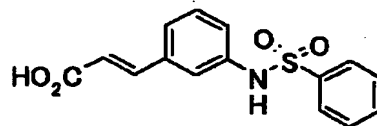
32

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.45 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.35-7.70 (m, 6H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.0Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

【0164】製造例12 3-(N-フェニルスルホニル)アミノケイ皮酸

【0165】

【化24】



#### 【0166】1) ベンゼンスルホナミド体

製造例11の1)と同様の方法にてN-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ベンゼンスルホナミドを収率61%で無色油状物として得た。

【0167】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.3Hz, 2H).

#### 【0168】2) ベンズアルデヒド体

製造例11の2)と同様の方法にてN-(3-ホルミルフェニル)ベンゼンスルホナミドを収率74%で得た。

【0169】Mass (FAB) m/z: 262 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 9.92 (s, 1H).

#### 【0170】3) ケイ皮酸エチルエステル体

製造例11の3)と同様の方法にて3-(N-フェニルスルホニル)アミノケイ皮酸エチルエステルを収率89%で得た。

【0171】Mass (FAB) m/z: 332 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.25 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.35 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 3H), 7.44 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.3Hz, 2H).

#### 【0172】4) 表題化合物

製造例11の4)と同様の方法にて表題化合物を収率98%で得た。

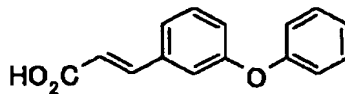
【0173】Mass (FAB) m/z: 304 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.34 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.77 (d, J=7.1Hz, 2H).

【0174】製造例13 3-フェニルオキシケイ皮酸

【0175】

【化25】



【0176】1) ケイ皮酸エチルエステル体

3-フェノキシベンズアルデヒドを用いて、製造例11の3)と同様の方法にて3-(フェニルオキシ) ケイ皮酸エチルエステルを収率76%で得た。

【0177】 Mass (FAB)  $m/z$  : 269 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.37 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.97-7.20 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.61 (d, J=16.1Hz, 1H).

【0178】 2) 表題化合物

製造例11の4)と同様の方法にて表題化合物を収率79%で得た。

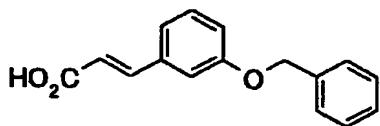
【0179】 Mass (FAB)  $m/z$  : 241 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.38 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.72 (d, J=16.2Hz, 1H).

【0180】 製造例14 3-ベンジルオキシケイ皮酸

【0181】

【化26】



【0182】 1) ケイ皮酸エチルエステル体

3-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用い、製造例11の3)と同様の方法にて3-フェニルオキシケイ皮酸エチルエステルを収率99%で無色油状物として得た。

【0183】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.26 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.40 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.23-7.50 (m, 6H), 7.63 (d, J=16.1Hz, 1H).

【0184】 2) 表題化合物

製造例11の4)と同様の方法で加水分解することにより表題化合物を収率93%で白色固体として得た。

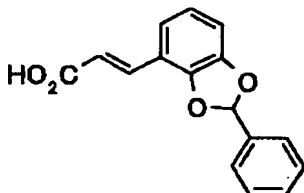
【0185】 Mass (FAB)  $m/z$  : 255 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.09 (s, 2H), 6.42 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.26-7.48 (m, 6H), 7.75 (d, J=15.8Hz, 1H).

【0186】 製造例15 trans-3-(2-フェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アクリル酸

【0187】

【化27】



【0188】 1) 4-ホルミル-2-フェニル-1,3-ベンゾジオキソール

2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド (0.501g) のピリジ 50

ン (5ml) 溶液に室温下でベンザルクロリド ( $\alpha, \alpha$ -ジクロロトルエン) (1.39ml) を加え、100℃で6.5時間攪拌した。空冷後、反応液に水とジエチルエーテルを加えて分液し、水層を更にジエチルエーテルにて抽出し、有機層を合わせ1.0M-塩酸水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (15%) 溶出物として4-ホルミル-2-フェニル-1,3-ベンゾジオキソール (0.366g, 収率: 45%) を得た。

【0189】 Mass (ESI)  $m/z$  : 227 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.95 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 2H), 10.17 (s, 1H).

【0190】 2) 表題化合物

4-ホルミル-2-フェニル-1,3-ベンゾジオキソールを用いて製造例11の3)と同様の方法でtrans-3-(2-フェニル-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アクリル酸エチルエステルを収率89%で白色固体として得た。

【0191】 Mass (FAB)  $m/z$  : 297 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.37 (t, J=7.3Hz, 3H), 4.24 (q, J=7.3Hz, 2H), 6.64 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.63 (d, J=16.1Hz, 1H).

【0192】 このアクリル酸エチルエステルを製造例11の4)と同様の方法で加水分解することにより表題化合物を14%の収率で得た。

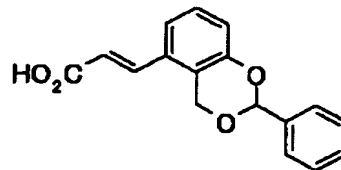
【0193】 Mass (EI)  $m/z$  : 268 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.66 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.84-7.00 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.74 (d, J=15.8Hz, 1H).

【0194】 製造例16 trans-3-(2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキソール-6-イル)アクリル酸

【0195】

【化28】



【0196】 1) 5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサン

3-ヒドロキシフタル酸無水物 (0.953g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、0℃にて水素化アルミニウムリチウム (0.45g) を徐々に加え、室温にて20分攪拌後、70℃にて4.5時間攪拌した。0℃冷却下、反応液に冷水を注加し室温にて20分攪拌し、2.0M-硫酸水 (25ml)、酢酸エチル、更に食塩を過剰に加えて分液し、有機層を飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し乾燥することにより2,3-ビス(ヒドロキシメチル)フェノール (Agric. Biol. Chem., 1987, 51 (4), 1121) (0.702g, 収率: 78%) を得た。

【0197】Mass (EI)  $m/z$ : 154 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.66(s, 2H), 4.79(s, 2H), 6.75(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.86(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

【0198】2,3-ビス(ヒドロキシメチル)フェノールとベンザルクロリドを用いて製造例15の1)と同様の方法にて5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサンを収率28%で白色固体として得た。

【0199】Mass (EI)  $m/z$ : 242 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61(t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.59(d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 5.12(d,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 5.24(d,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 5.98(s, 1H), 6.92(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.19(t,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.50(m, 3H), 7.55-7.65(m, 2H).

【0200】2) 5-ホルミル-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサン

5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサン (0.256g) の塩化メチレン (25ml) 溶液に、室温下二酸化マンガン (1.426g) を加え、4時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、溶媒を減圧下留去し乾燥することにより、5-ホルミル-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサン (0.229g, 収率: 90%) を白色固体として得た。

【0201】Mass (EI)  $m/z$ : 268 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.42(d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.48(d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.99(s, 1H), 7.22(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.55(m, 7H), 10.02(s, 1H).

【0202】3) 表題化合物

5-ホルミル-2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサンを用いて製造例11の3)と同様の方法でtrans-3-(2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジオキサン-6-イル)アクリル酸エチルエステルを収率72%で白色固体として得た。

【0203】Mass (EI)  $m/z$ : 309 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 4.27(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.17(d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H), 5.27(d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 1H), 5.97(s, 1H), 6.37(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.18-7.30(m, 2H), 7.37-7.50(m, 3H), 7.55-7.67(m, 3H).

【0204】このアクリル酸エチルエステルを製造例11の4)と同様の方法で加水分解することにより表題化合物を46%の収率で得た。

【0205】Mass (EI)  $m/z$ : 282 ( $M^+$ ).

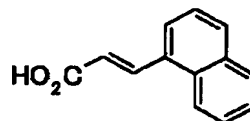
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.19(d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H), 5.31(d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H), 6.02(s, 1H), 6.40(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.99(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.35(m, 2H), 7.37-7.50(m, 3H), 7.6

5-7.75(m, 3H).

【0206】製造例17 trans-3-(ナフト-1-イル)アクリル酸

【0207】

【化29】



10 【0208】1) trans-3-(ナフト-1-イル)アクリル酸エチルエステル

1-ナフトアルデヒドを用いて製造例11の3)と同様の方法にてtrans-3-(ナフト-1-イル)アクリル酸エチルエステルを収率95%で得た。

【0209】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 4.31(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.52(d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.70(m, 3H), 7.74(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 8.19(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.51(d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H).

【0210】2) 表題化合物

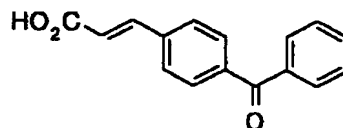
20 製造例11の4)と同様の方法で加水分解することにより表題化合物を収率20%で得た。

【0211】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.57(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.65(m, 3H), 7.81(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.92(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.21(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.65(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H).

【0212】製造例18 4-ベンゾイルケイ皮酸

【0213】

【化30】



【0214】1) ベンズアルデヒド体

4-メチルベンゾフェノン (10g) の四塩化炭素 (400ml) 溶液にN-ブromoコハク酸イミド (13.6g) と触媒量の $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビス(イソブチロニトリル)を加え4時間加熱還流した。空冷後、析出晶を濾別し溶媒を減圧下留去した。残渣の酢酸 (50ml) と水 (50ml) 溶液にウロトロピン (ヘキサメチレンテトラミン) (10.5g) を加えて2時間加熱還流した。空冷後、減圧下に溶媒を留去し塩化メチレンと水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (9%) 溶出物として4-ベンゾイルベンズアルデヒド (8.53g, 収率: 80%) を得た。

【0215】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.65(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.81(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.94(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 8.01(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 10.15(s, 1H).

【0216】2) アクリル酸エチルエステル体

製造例11の3)と同様の方法にてアクリル酸エチルエステ

ルを収率54%で得た。

【0217】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36(t, J=7.3Hz, 3H), 4.29(q, J=7.3Hz, 2H), 6.54(d, J=16.1Hz, 1H), 7.50(d, J=7.9Hz, 2H), 7.59(t, J=7.9Hz, 1H), 7.63(d, J=7.9Hz, 2H), 7.73(d, J=16.1Hz, 1H), 7.80(d, J=8.3Hz, 2H), 7.82(d, J=8.3Hz, 2H).

【0218】3) 表題化合物

製造例11の4)と同様の方法にて加水分解することにより表題化合物を得た。

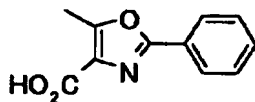
【0219】Mass (EI) m/z : 252(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.54(d, J=16.0Hz, 1H), 7.45-7.70(m, 5H), 7.73(d, J=16.0Hz, 1H), 7.75-7.85(m, 4H).

【0220】製造例19 5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

【0221】

【化31】



【0222】1) 5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

(4S, 5S)-ジヒドロ-5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.308g) の四塩化炭素 (1.54ml) -アセトニトリル (2.31ml) -ピリジン (2.31ml) 溶液に室温下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (0.84ml) を加え3時間撹拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水とクロロホルムを加えて分液した。水層を更にクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (25%) で溶出し、5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.043g, 収率 : 14%) を白色固体として得た。

【0223】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.71(s, 3H), 3.94(s, 3H), 7.40-7.50(m, 3H), 8.00-8.15(m, 2H).

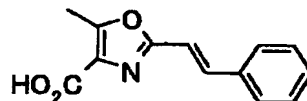
【0224】2) 表題化合物

5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.043g) のテトラヒドロフラン (2.7ml) 溶液に室温下、0.87M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.85ml) を加え24時間撹拌した。氷冷下、クロロホルムを加え、1.0M-塩酸水にてpH5とし、更に水を加えて分液した。水層を更にクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し乾燥することにより、表題化合物 (0.040g, 収率 : 定量的) を白色固体として得た。これ以上精製することなしに次の反応に供した。

【0225】製造例20 5-メチル-2-スチリル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

【0226】

【化32】



【0227】1) N-シンナモイル-L-スレオニン

10 L-スレオニン メチルエステル塩酸塩 (3.15g) の塩化メチレン (90ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (5.69ml) 及びシンナモイルクロリド (3.41g) を0℃で添加後、20分間撹拌した。反応液に冷水を加え、有機層を分取し、水層を更にクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン (20%) で溶出し、N-シンナモイル-L-スレオニンメチルエステル (4.30g, 収率 : 88%) を白色固体として得た。

20 【0228】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 2.14(d, J=4.6Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 4.35-4.50(m, 1H), 4.77(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.41(bd, J=8.8Hz, 1H), 6.51(d, J=15.6Hz, 1H), 7.35-7.50(m, 3H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.67(d, J=15.6Hz, 1H).

【0229】2) 2-スチリル-1,3-オキサゾール体

上で得られたN-シンナモイル体 (3.086g) の塩化メチレン (180ml) 溶液に室温下で1,1,1-トリス (アセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソル-3 (1H)-オン (デス-マーチン ペルヨージナン) (5.96g) を加え、1時間撹拌した。更に、デス-マーチン ペルヨージナン (1.63g) を加え0.5時間撹拌した。不溶物をセライトにて濾別し、溶媒にチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分取し、水層を更にクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣 (4.39g) は、精製することなく次の反応に用いた。トリフェニルホスフィン (12.28g) の塩化メチレン (360ml) 溶液に室温でヨウ素 (11.85g) とトリエチルアミン (13ml) を加えて10分間撹拌して調製した試薬を、上で得られた残渣の塩化メチレン (60ml) 溶液に加えて1.5時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分取し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (30%) で溶出し、5-メチル-2-スチリル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (2.32g, 収率 : 81%) を淡黄色固体として得た。

50 【0230】Mass (FAB) m/z : 244(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.67 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.88 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J=16.4Hz, 1H).

【0231】3) 表題化合物

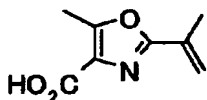
製造例19の2)の方法にて加水分解することにより、収率80%で表題化合物を得た。

【0232】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.71 (s, 3H), 6.96 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 3H).

【0233】製造例21 5-メチル-2-イソプロペニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

【0234】

【化33】



【0235】1) N-メタクロイル-L-スレオニン体

L-スレオニン メチルエステル塩酸塩とメタクロイルクロリドを用いて、製造例20の1)の方法にてN-メタクロイル-L-スレオニン メチルエステルを収率59%で得た。

【0236】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.35 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.65 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 5.41 (s-like, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.50-6.65 (m, 1H).

【0237】2) 2-イソプロペニル-1,3-オキサゾール体  
製造例20の2)と同様の方法にて5-メチル-2-イソプロペニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステルを収率70%で得た。

【0238】Mass (FAB) m/z : 182 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.17 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 5.94 (s, 1H).

【0239】3) 表題化合物

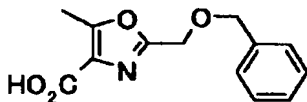
製造例19の2)と同様の方法にて加水分解することにより、収率89%で表題化合物を得た。

【0240】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.17 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 5.43 (s-like, 1H), 5.96 (s-like, 1H), 10.0 (m, 1H).

【0241】製造例22 2-ベンジルオキシメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

【0242】

【化34】



【0243】1) N-ベンジルオキシアセチル-L-スレオニン体

L-スレオニン メチルエステル塩酸塩とベンジルオキシアセチルクロリドを用いて、製造例20の1)と同様の方法にてN-ベンジルオキシアセチル-L-スレオニンメチルエ

ステルを収率100%で得た。

【0244】Mass (FAB) m/z : 282 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21 (d, J=6.3Hz, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (ABq, J=19.8, 15.4Hz, 2H), 4.32-4.45 (m, 1H), 4.55-4.70 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 6H).

【0245】2) 2-ベンジルオキシメチル-1,3-オキサゾール体

製造例20の2)の方法により2-ベンジルオキシメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステルを収率93%で得た。

【0246】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.62 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H).

【0247】3) 表題化合物

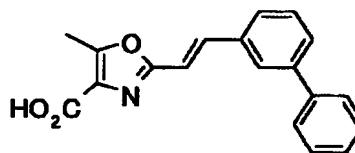
製造例19の2)と同様の方法にて加水分解することにより、収率94%で表題化合物を得た。

【0248】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.65 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 5H).

【0249】製造例23 2-(3-フェニル)スチリル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

【0250】

【化35】



【0251】1) N-(3-フェニル)シンナモイル-L-スレオニン体

L-スレオニン メチルエステル塩酸塩 (0.509g)、3-フェニルケイ皮酸 (0.672g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.406g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.502ml) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.69g) を加え、23時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、更に飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルより再結晶することにより、N-(3-フェニル)シンナモイル-L-スレオニン メチルエステル (0.804g) を得、更に、濾液を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) で溶出することにより、更に、0.181g得、結晶で得られた分も合わせ、目的化合物を収率96%で無色結晶として得た。

【0252】Mass (FAB) m/z : 340 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (d, J=6.3Hz, 3H), 2.20 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.78 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.58 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 5H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.71 (s, 1

H), 7.73(d, J=15.7Hz, 1H).

【0253】2) 2-(3-フェニル)スチリル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

N-(3-フェニル)シンナモイル-L-スレオニン メチルエステル (0.913g) の塩化メチレン (40ml) 溶液に、室温下で1,1,1-トリス (アセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソル-3 (1H)-オン (デス-マーチン ペルヨージナン) (1.71g) を加え、0.5時間攪拌した。不溶物をセライトにて濾別し、セライトをクロロホルム洗浄後、溶媒にチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分取し、水層を更にクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (0.5%) で溶出し、(S)-3-オキシ-2-(3-フェニルシンナモイル) 酪酸メチルエステル (0.989g, 収率: 定量的) を淡黄色油状物質として得た。トリフェニルホスフィン (2.822g) の塩化メチレン (30ml) 溶液に室温でヨウ素 (2.731g) とトリエチルアミン (3ml) を加えて10分間攪拌して調製した試薬を、上で得られた酪酸エステル化合物の塩化メチレン (20ml) 溶液に加えて1.5時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (25%) で溶出し、酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化することにより、2-(3-フェニル)スチリル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.643g, 収率: 73%) を淡紅色固体として得た。

【0254】Mass (FAB) m/z : 320(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.68(s, 3H), 3.93(s, 3H), 6.96(d, J=16.4Hz, 1H), 7.36-7.67(m, 9H), 7.70(s, 1H).

【0255】3) 表題化合物

製造例19の2)と同様の方法にて加水分解することにより、収率94%で表題化合物を得た。

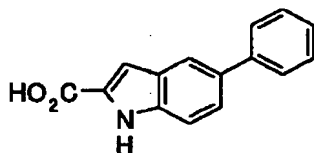
【0256】Mass (FAB) m/z : 306(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.71(s, 3H), 6.94(d, J=16.3Hz, 1H), 7.36-7.65(m, 9H), 7.73(s, 1H).

【0257】製造例24 5-フェニルインドール-2-カルボン酸

【0258】

【化36】



【0259】5-プロモインドール-2-カルボン酸 (0.196

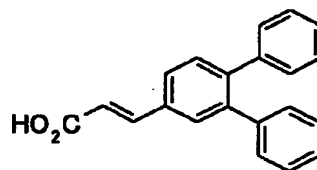
g) の1,2-ジメトキシエタン (4.5ml) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.058g)、0.22M-水酸化カリウム水溶液 (1.15ml)、フェニル硼酸 (0.098g) 及びテトラ (n-ブチル)アンモニウムプロミド (0.026g) を加え、アルゴン気流下24時間加熱還流した。空冷後、塩酸水と酢酸エチルを加えて分液し、水層を更に酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20%) にて溶出、粗精製し、表題化合物 (0.051g, 収率: 約20%) を白色固体として得た。これ以上精製することなしに次の反応に供した。

【0260】Mass (FAB) m/z : 237(M+H)<sup>+</sup>.

【0261】製造例25 3,4-ジフェニルケイ皮酸

【0262】

【化37】



【0263】1) 3,4-ジフェニルケイ皮酸メチルエステル体

3,4-ジフェニルフェノール (0.85g) のピリジン (5ml) 溶液に、氷冷下無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.696ml) を加え4時間攪拌した。反応液に氷、1N-塩酸水及び酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (9%) 溶出し、3,4-ジフェニルフェニル トリフルオロメタンスルホネート (0.881g, 収率: 67%) を淡黄色油状物として得た。

【0264】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.06-7.13(m, 4H), 7.19-7.27(m, 7H), 7.32(d, J=0.7Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 0.7Hz, 1H).

【0265】封管容器を用い、3,4-ジフェニルフェニル トリフルオロメタンスルホネート (0.876g) のN,N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に、テトラ (n-ブチル)アンモニウムクロリド (1.284g)、炭酸水素ナトリウム (0.97g)、アクリル酸メチルエステル (2.08ml) 及び酢酸パラジウム (0.052g) を加え、85℃にて16時間攪拌した。空冷後、水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (9%) にて溶出し、3,4-ジフェニルケイ

皮酸メチルエステル (0.437g, 収率: 60%) を無色結晶として得た。

【0266】 Mass (FAB)  $m/z$ : 315 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.82 (s, 3H), 6.51 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 4H), 7.18-7.28 (m, 7H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.76 (d, J=16.1Hz, 1H).

【0267】 2) 表題化合物

製造例19の2)と同様の方法にて加水分解することにより、収率97%で表題化合物を得た。

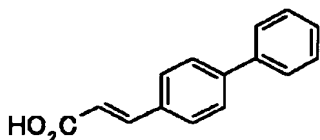
【0268】 Mass (FAB)  $m/z$ : 301 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.52 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.01-7.18 (m, 4H), 7.18-7.28 (m, 7H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, J=15.9Hz, 1H).

【0269】 製造例26 4-フェニルケイ皮酸

【0270】

【化38】



【0271】 1) 4-フェニルケイ皮酸エチルエステル体ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル (11.2g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、アルゴン気流下臭化リチウム (5.2g) を加え室温にて5分間攪拌した。これにトリエチルアミン (7ml) を加え10分間攪拌後、4-フェニルベンズアルデヒド (9.11g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を5分間で滴下した。3時間攪拌後、1N-塩酸水とクロロホルムを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を濃縮し、残渣をクロロホルム-n-ヘキサンより結晶化し4-フェニルケイ皮酸エチルエステル (8.54g) を無色結晶として得た。更に、濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムにて溶出し、先に得られた結晶と合わせ定量的 (12.81g) にエチルエステル体を得た。

【0272】 Mass (FAB)  $m/z$ : 253 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.46 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.57-7.68 (m, 6H), 7.71 (d, J=16.1Hz, 1H).

【0273】 2) 表題化合物

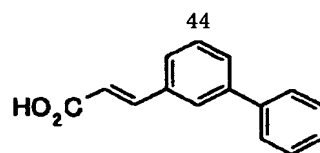
製造例19の2)と同様の方法にて加水分解することにより、収率80%で表題化合物を得た。

【0274】 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6.56 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.35-7.52 (m, 3H), 7.63 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.66-7.83 (m, 6H).

【0275】 製造例27 3-フェニルケイ皮酸

【0276】

【化39】



【0277】 1) 3-プロモケイ皮酸エチルエステル体3-プロモベンズアルデヒドを用い、製造例26の1)と同じ方法にて3-プロモケイ皮酸エチルエステルを収率92%でアモルファスとして得た。

【0278】 Mass (FAB)  $m/z$ : 255, 257 (M+H)<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.42 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.0, 7.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.66 (m, 1H).

【0279】 2) 表題化合物

3-プロモケイ皮酸エチルエステル (2.551g) の1,2-ジメトキシエタン (10ml) 溶液に、アルゴン気流下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (0.249g)、5M-水酸化カリウム水溶液 (5ml)、フェニルボロン酸 (1.219g) 及びテトラ (n-ブチル)アンモニウムブロミド (0.332g) を加えて100℃にて15時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加えて分液した。水層を1N-塩酸水にて酸性とし、ジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにより溶出し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し表題化合物 (1.14g, 収率: 50%) を淡黄色結晶として得た。

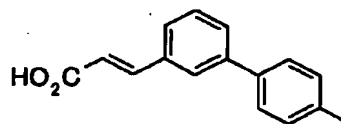
【0280】 Mass (FAB)  $m/z$ : 224 (M+H)<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6.63 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.3, 7.1Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.62-7.75 (m, 5H), 7.94 (s, 1H).

【0281】 製造例28 3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸

【0282】

【化40】



40 【0283】 1) 3-(4-メチルフェニル)ベンズアルデヒド体

4-プロモトルエン (0.598g) 及び3-ホルミルフェニルホウ酸 (0.524g) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、アルゴン気流下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (0.081g)、炭酸ナトリウム (1.854g) の水 (9ml) 溶液及びテトラ (n-ブチル)アンモニウムブロミド (0.113g) を加えて14時間加熱還流した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-クロロホルム (50%) により溶出し、3-(4-メチルフェニル)ベンズアルデヒド (0.649g, 収率: 94%) を無色油状物として得た。

【0284】Mass (FAB)  $m/z$ : 197 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.41 (s, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 10.08 (s, 1H).

【0285】2) 3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸エチルエステル体

製造例27の1)の方法により、3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸エチルエステルを収率99%で得た。

【0286】Mass (FAB)  $m/z$ : 267 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.27 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.49 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.40-7.62 (m, 5H), 7.71 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).

【0287】3) 表題化合物

製造例19の2)と同様の方法にて加水分解することにより、収率80%で表題化合物を得た。

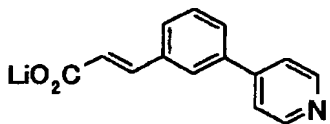
【0288】Mass (FAB)  $m/z$ : 237 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.40 (s, 3H), 6.51 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.40-7.64 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.84 (d, J=16.1Hz, 1H).

【0289】製造例29 3-(ピリド-4-イル)ケイ皮酸リチウム

【0290】

【化41】



【0291】1) 3-(ピリド-4-イル)ベンズアルデヒド体 4-ブロモピリジン 臭化水素塩を用い製造例28の1)と同様の方法にて定量的に淡褐色油状物として得た。

【0292】Mass (FAB)  $m/z$ : 184 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.55 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.71 (m, 2H), 10.11 (s, 1H).

【0293】2) 3-(ピリド-4-イル)ケイ皮酸エチルエステル体

製造例27の1)の方法により収率98%で無色固体として得た。

【0294】Mass (FAB)  $m/z$ : 254 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.68 (m, 2H).

【0295】3) 表題化合物

3-(ピリド-4-イル)ケイ皮酸エチルエステル (0.423g) のテトラヒドロフラン (16ml) 溶液に、水 (4ml)、メタノール (3ml) 及び水酸化リチウム (0.042g) を加え

室温にて2時間攪拌し、更に、50℃にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し乾燥することにより表題化合物 (0.429g, 定量的) を淡黄色アモルファスとして得た。これ以上精製することなしに次の反応に供した。

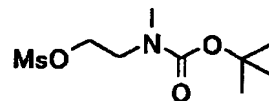
【0296】Mass (FAB)  $m/z$ : 224 (M-Li)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6.52 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.9, 7.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.63 (m, 2H).

10 【0297】製造例30 2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチルアミノ)エチル メタンスルホネート

【0298】

【化42】



【0299】2-(N-メチル)アミノエタノール (0.535m l) 及びジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.45g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に室温下、トリエチルアミン (0.928ml) を加え15時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (50%) 溶出物として、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノエタノール (1.18g, 定量的) を無色油状物として得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (s, 9H), 2.92 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.75 (m, 2H) )。

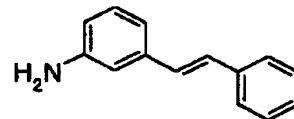
【0300】得られたN-tert-ブトキシ体 (1.18g) のピリジン (10ml) 溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド (0.625ml) を滴下した。同温にて5時間攪拌後、水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (50%) にて溶出し表題化合物 (1.10g, 収率: 64%) を無色油状物として得た。

【0301】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-1.47 (m, 9H), 2.92-2.95 (m, 3H), 3.00-3.02 (m, 3H), 3.53-3.59 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H).

【0302】製造例31 3-スチリルアニリン

【0303】

【化43】



【0304】1) (3-スチリル) ニトロベンゼン体 ソジウム エトキシド (2.72g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100ml) 懸濁液に、アルゴン気流、氷冷下、ジエチル ホスホノ酢酸ベンジルエステル (4.56g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を滴下し10分攪拌し



た。この反応液に3-ニトロベンズアルデヒド (3.02g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を滴下し室温にて2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-塩化メチレン (15%) にて溶出し、(3-スチリル) ニトロベンゼン (0.91g, 収率: 20%) を黄色固体として得た。

【0305】Mass (FAB) m/z : 226 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.14 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H).

【0306】2) 表題化合物

(3-スチリル)ニトロベンゼン (0.675g) のメタノール (360ml) 溶液に塩化スズ(II) (1.693g) を加え8時間加熱還流した。空冷後、減圧下反応液を留去し、1N-水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (25%) にて溶出し、表題化合物 (0.53g, 収率: 91%) を黄色固体として得た。

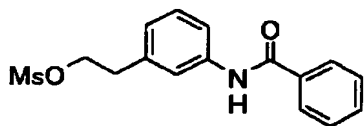
【0307】Mass (ESI) m/z : 196 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.59-6.62 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.01 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.50 (d, J=7.8Hz, 2H).

【0308】製造例32 2-(3-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチル メタンスルホネート

【0309】

【化44】



【0310】1) 2-(3-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコール

2-(3-ニトロフェニル)エチルアルコール (2.87g) のメタノール (50ml) 溶液に10%-パラジウム-炭素 (2.87g) を加え、1気圧水素存在下14時間振とうした。不溶物を濾別後、溶媒を減圧下留去し乾燥することにより2-(3-アミノフェニル)エチルアルコール (2.63g、定量的) を淡桃色固体として得た。これ以上精製することなしに次の反応に供した。

【0311】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.75 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.10 (m, 1H).

【0312】2-(3-アミノフェニル)エチルアルコール (0.91g) のピリジン (10ml) 溶液に氷冷下、ベンゾイ

ルクロリド (0.77ml) を滴下し1時間攪拌した。反応液に0.5N-塩酸水、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (6%) 溶出物として2-(3-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコール (0.73g, 収率: 46%) を白色固体として得た。

【0313】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.80 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.18-7.50 (m, 6H), 7.81 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

【0314】2) 表題化合物

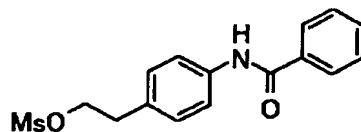
2-(3-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコール (0.58g) のピリジン溶液 (10ml) に氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.233ml) を加え1時間攪拌した。反応液に水を加え、析出晶を濾取することにより表題化合物 (0.58g, 収率: 76%) を白色固体として得た。

【0315】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.00 (s, 1H).

【0316】製造例33 2-(4-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチル メタンスルホネート

【0317】

【化45】



【0318】1) 2-(4-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコール

4-アミノフェニル酢酸エチルエステル (2g) のピリジン (20ml) 溶液に氷冷下、ベンゾイルクロリド (1.42ml) を滴下し1.5時間攪拌した。反応液に1N-塩酸水、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し4-(N-ベンゾイル)アミノフェニル酢酸エチルエステル (3.28g, 収率: 定量的) を白色固体として得た。

【0319】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42-7.62 (m, 5H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.94 (s, 1H).

【0320】このN-ベンゾイル体 (1g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素リチウム (0.116g) を加え41時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し乾燥することにより2-(4-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコール (0.76g, 収率: 89%) を白色固体として得た。

49

【0321】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.87(m, 2H), 3.86(m, 2H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.47-7.59(m, 5H), 7.81(bs, 1H), 7.86-7.88(m, 2H).

【0322】2) 表題化合物

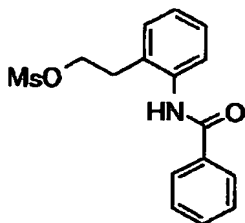
製造例32の2)と同様と同様の方法にて表題化合物を93%の収率で白色固体として得た。

【0323】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.89(s, 3H), 3.07(m, 2H), 4.42(m, 2H), 7.26(m, 2H), 7.45-7.70(m, 5H), 7.81(s, 2H), 7.85(s, 1H).

【0324】製造例34 2-(2-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチル メタンスルホネート 10

【0325】

【化46】



【0326】1) 2-(2-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコール

2-(2-アミノフェニル)エチルアルコールを用いて製造例32の1)と同様の方法にて70%の収率で2-(2-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチルアルコールを白色固体として得た。

【0327】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.90(m, 2H), 4.02(m, 2H), 7.12-7.32(m, 3H), 7.44-7.55(m, 3H), 7.96-7.98(m, 3H), 9.73(s, 1H).

【0328】2) 表題化合物

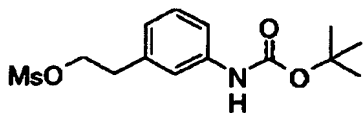
製造例32の2)と同様の方法にて表題化合物を90%の収率で白色固体として得た。

【0329】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.86(s, 3H), 3.10(t, J=6.4Hz, 2H), 4.47(t, J=6.4Hz, 2H), 7.22-7.36(m, 3H), 7.48-7.59(m, 3H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=7.2Hz, 2H), 8.14(s, 1H).

【0330】製造例35 2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル)エチル メタンスルホネート

【0331】

【化47】



【0332】1) tert-ブチル N-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)カルバメート

2-(3-アミノフェニル)エチルアルコール (2.54g) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液にジtert-ブチル ジカーボネート (4.44g) を加え、75℃にて22時間攪拌し、空冷後、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲ 50

50

ルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (30%) にて溶出し、tert-ブチルN-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)カルバメート (3.34g, 収率: 76%) を白色固体として得た。

【0333】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51(s, 9H), 2.81-2.84(m, 2H), 3.84(m, 2H), 6.58(bs, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16-7.27(m, 2H), 7.30(bs, 1H).

【0334】2) 表題化合物

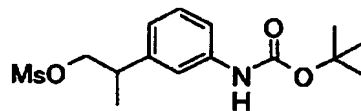
製造例32の2)の方法により収率97%で無色固体として得た。

【0335】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.52(s, 9H), 2.87(s, 3H), 3.00-3.03(m, 2H), 4.39-4.42(m, 2H), 6.57(bs, 1H), 6.90(d, J=7.2Hz, 1H), 7.15-7.29(m, 2H), 7.37(bs, 1H).

【0336】製造例36 2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル)-n-プロピル メタンスルホネート

【0337】

【化48】



【0338】1) N-tert-ブトキシカルボニルアニリン

3-ニトロフェニル酢酸 (3g) のN,N-ジメチルホルムアミド (60ml) 溶液に室温下、炭酸カリウム (5.05g) 及びヨウ化メチル (1.13ml) を加え19時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し乾燥することにより2-(3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (0.493g, 収率: 13%) を無色油状物として得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.57(d, J=7.2Hz, 3H), 3.70(s, 3H), 3.83-3.88(m, 1H), 7.51(t, J=8.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H), 8.12-8.13(m, 1H), 8.19(s, 1H) )。

【0339】製造例32の1)と同様の方法にて接触還元することにより2-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチルエステルを18%の収率で得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46(d, J=7.2Hz, 3H), 3.66(s, 3H), 6.55-6.58(m, 1H), 6.62(m, 1H), 6.67(d, J=8.0Hz, 1H), 7.09(t, J=8.0Hz, 1H) )。

【0340】水素化アルミニウムリチウム (0.04g) のテトラヒドロフラン (1ml) 懸濁液に氷冷下、2-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチルエステル (0.075g) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を加え1.5時間攪拌した。反応液に水、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、更に酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し乾燥することにより2-(3-アミノフェニル)-n-プロピルアルコール (0.063g, 収率: 定量的) を無色油状物として得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 2.80-2.86

51

(m, 1H), 3.64(d, J=6.9Hz, 2H), 6.54-6.55(m, 2H), 6.62(d, J=7.2Hz, 1H), 7.08-7.12(m, 1H) )。

【0341】製造例35と同様の方法にて2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル)-n-プロピルアルコールを94%の収率で無色油状物として得た。

【0342】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22(d, J=6.8Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 2.86-2.95(m, 1H), 3.67(d, J=6.8Hz, 2H), 6.62(bs, 1H), 6.91(d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 3H)。

【0343】2) 表題化合物

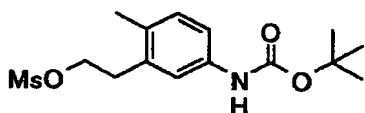
製造例32の2)と同様の方法にて表題化合物を収率88%で無色油状物として得た。

【0344】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35(d, J=6.8Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 2.86(s, 3H), 3.13-3.18(m, 1H), 4.21-4.31(m, 2H), 6.57(bs, 1H), 6.90-6.92(m, 1H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.34(s, 1H)。

【0345】製造例37 2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルフェニル)エチルメタンスルホネート

【0346】

【化49】



【0347】1) 2-(2-メチル-5-ニトロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル

2-(2-メチル-5-ニトロ)安息香酸 (1.99g) のトルエン (20ml) 溶液に室温下、塩化チオニル (0.802ml) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.1ml) を滴下し90℃にて4時間攪拌した。空冷後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (4.6ml) 及び2.0M-(トリメチルシリル)ジアゾメタンのヘキサン溶液 (5.5ml) を滴下し2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (11%) 溶出物として1-ジアゾ-2'-メチル-5'-ニトロアセトフェノン (0.84g, 収率 : 37%) を黄色固体として得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.61(s, 3H), 5.70(s, 1H), 7.43(d, J=8.4Hz, 1H), 8.20(m, 1H), 8.25(d, J=2.0Hz, 1H) )。

【0348】安息香酸銀(I) (0.277g) のtert-ブタノール (8ml) 溶液に室温下、トリエチルアミン (0.843ml) を加え90℃にて15分間攪拌後、同温にて1-ジアゾ-2'-メチル-5'-ニトロアセトフェノン (0.83g) のtert-ブタノール (6ml) -トルエン (14ml) 溶液を滴下し2時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (6

52

%) 溶出物として2-(2-メチル-5-ニトロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (0.724g, 収率 : 72%) を白色固体として得た。

【0349】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45(s, 9H), 2.40(s, 3H), 3.64(s, 2H), 7.33(d, J=8.4Hz, 1H), 8.03(m, 1H), 8.08(d, J=2.4Hz, 1H)。

【0350】2) 2-((5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルフェニル)エチルアルコール

2-(2-メチル-5-ニトロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (0.698g) を製造例32の1)と同じ方法にて接触還元することにより2-(5-アミノ-2-メチル)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (0.527g, 収率 : 86%) を無色油状物として得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44(s, 9H), 2.18(s, 3H), 3.29(s, 2H), 3.51(bs, 2H), 6.51(dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 6.55(d, J=2.0Hz, 1H), 6.94(d, J=8.0Hz, 1H) )。

【0351】製造例36の1)と同じ方法にて還元し2-((5-アミノ-2-メチル)フェニル)エチルアルコールを91%の収率で得た (<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.21(s, 3H), 2.74-2.78(m, 2H), 3.53(bs, 2H), 3.78-3.82(m, 2H), 6.48-6.54(m, 2H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H) )。

【0352】製造例35と同じ方法にて収率93%で2-((5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルフェニル)エチルアルコールを白色固体として得た。

【0353】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51(s, 9H), 2.27(s, 3H), 2.84-2.87(m, 2H), 3.80-3.85(m, 2H), 6.41(bs, 1H), 7.05-7.11(m, 2H), 7.20(s, 1H)。

【0354】3) 表題化合物

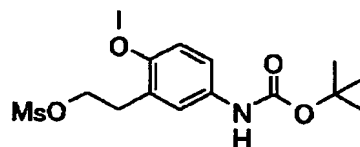
製造例32の2)と同じ方法にて収率92%で表題化合物を白色固体として得た。

【0355】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51(s, 9H), 2.31(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.04(t, J=6.8Hz, 2H), 4.38(t, J=6.8Hz, 2H), 6.41(bs, 1H), 7.08(m, 2H), 7.26(s, 1H)。

【0356】製造例38 2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチルメタンスルホネート

【0357】

【化50】



【0358】1) 2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸体

5-ニトロサリチル酸 (5g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に室温下、炭酸カリウム (16.6g) とヨウ化メチル (3.74ml) を加え7日間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘ

キサン-酢酸エチル (25%) 溶出物として2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル (4.54g, 収率: 79%) を黄色固体として得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94(s, 3H), 4.03(s, 3H), 7.07(d, J=9.2Hz, 1H), 8.34(m, 1H), 8.71(d, J=3.2Hz, 1H) )。

【0359】2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル (4.49g) のメタノール (100ml) 溶液に室温下、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (51ml) を加え60℃にて18時間攪拌した。空冷後、1N-塩酸水にて中和し酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥 10 した。濾別後、溶媒を留去し乾燥することにより2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 (4.19g, 収率: 定量的) を黄色固体として得た。

【0360】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.18(s, 3H), 7.19(d, J=9.2Hz, 1H), 8.46(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 9.02(d, J=2.8Hz, 1H)。

【0361】2) 2-(2-メトキシ-5-ニトロ) フェニル酢酸 tert-ブチルエステル

製造例37の1)と同じ方法にて、1-ジアゾ-2'-メトキシ-5'-ニトロアセトフェノン (収率49%) を黄色固体として得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.05(s, 3H), 6.27(bs, 1H), 7.07(d, J=9.2Hz, 1H), 8.34(m, 1H), 8.80(bs, 1H) )。更に、安息香酸銀(I)にて処理することにより2-(2-メトキシ-5-ニトロ) フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (収率74%) を無色油状物として得た。

【0362】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47(s, 9H), 3.59(s, 2H), 3.93(s, 3H), 6.92(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 8.19(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H)。

【0363】2) 2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチルアルコール

2-(2-メトキシ-5-ニトロ) フェニル酢酸 tert-ブチルエステルを製造例32の1)と同じ方法にて接触還元することにより2-(5-アミノ-2-メトキシ) フェニル酢酸tert-ブチルエステル (収率97%) を褐色油状物として得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(s, 9H), 3.48(s, 2H), 3.77(s, 3H), 6.58(bs, 2H), 6.77(d, J=8.8Hz, 1H), 7.01(d, J=2.4Hz, 1H), 7.05(m, 1H) )。

【0364】フェニル酢酸 tert-ブチルエステル体を製造例36の1)と同じ方法にて還元し2-(5-アミノ-2-メトキシ) フェニルエチルアルコールを75%の収率で得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.82(m, 2H), 3.40(bs, 1H), 3.76(s, 3H), 3.82(m, 2H), 6.56(m, 2H), 6.73(m, 1H) )。

【0365】製造例30と同じ方法にて収率88%で2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチルアルコールを白色固体として得た。

【0366】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51(s, 9H), 2.85-2.88(m, 2H), 3.77-3.82(m, 2H), 3.81(s, 3H), 6.37(s, 1H), 6.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.15-7.26(m, 2H)。

【0367】3) 表題化合物

製造例32の2)と同じ方法にて収率98%で表題化合物を白

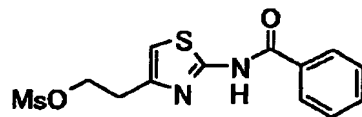
色固体として得た。

【0368】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51(s, 9H), 2.88(s, 3H), 3.03(t, J=6.8Hz, 2H), 4.40(t, J=6.8Hz, 2H), 6.34(bs, 1H), 6.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.22(m, 2H)。

【0369】製造例39 2-(2-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)エチル メタンスルホネート

【0370】

【化51】



【0371】1) 2-(2-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチルエステル

2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチルエステル (3.131g) の塩化メチレン (60ml) 溶液に室温下トリエチルアミン (4.22ml) を加え、氷冷下ベンゾイルクロリド (3.21ml) を滴下し4時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、更に水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン (5%) により溶出し、2-(2-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチルエステル (1.57g, 収率: 32%) を黄色油状物として得た。

【0372】Mass (ESI)  $m/z$ : 291(M+H) $^+$ 。

【0373】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 3.50-3.65(m, 2H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 6.84(s, 1H), 7.50(t, J=7.8Hz, 2H), 7.59(t, J=7.8Hz, 1H), 7.92(d, J=7.8Hz, 2H)。

【0374】2) N-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド

2-(2-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチルエステル (0.843g) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素リチウム (0.127g) を加え1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水及びクロロホルムを加えて分液し、更に水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン (30%) により溶出し、N-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド (0.394g, 収率: 55%) を白色固体として得た。

【0375】Mass (FAB)  $m/z$ : 249(M+H) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90(t, J=5.1Hz, 2H), 3.90(t, J=5.1Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 7.50-7.65(m, 3H), 7.95-8.02(m, 2H)。

【0376】3) 表題化合物

50

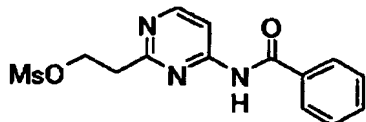
製造例32の2)の方法により表題化合物を定量的に得た。

【0377】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.92 (s, 3H), 3.03 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.49 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.1Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.1Hz, 2H).

【0378】製造例40 2-(4-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-ピリミジン-2-イル)エチル メタンスルホネート

【0379】

【化52】



【0380】1) 2-(4-アミノ-1,3-ピリミジン-2-イル)酢酸エチルエステル

2-(4-アミノ-6-クロロ-1,3-ピリミジン-2-イル)酢酸エチルエステル (薬学雑誌、1979, 99 (4), 342, J. Antibiotics, 1984, 37 (5), 546) (0.053g) のエタノール (3ml) 溶液に酢酸ナトリウム (0.025g) 及び10%パラジウム-炭素 (0.010g) を加え、水素雰囲気下6時間振とうした。触媒を濾別後、溶媒に水とクロロホルムを加えて分液し、更に水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し乾燥することにより2-(4-アミノ-1,3-ピリミジン-2-イル)酢酸エチルエステル (0.025g, 収率: 56%) を白色固体として得た。

【0381】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.14 (m, 2H), 6.30 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=5.8Hz, 1H).

【0382】2) 2-(4-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-ピリミジン-2-イル)酢酸エチルエステル

製造例39の1)の方法により2-(4-(N-ベンゾイル)アミノ-1,3-ピリミジン-2-イル)酢酸エチルエステルを収率31%で白色固体として得た。

【0383】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.52 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.59 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.22 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.65 (d, J=5.8Hz, 1H).

【0384】3) N-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ピリミジン-4-イル)ベンズアミド

製造例39の2)の方法によりN-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ピリミジン-4-イル)ベンズアミドを収率27%で得た。

【0385】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.12 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.8Hz, 1H).

【0386】4) 表題化合物

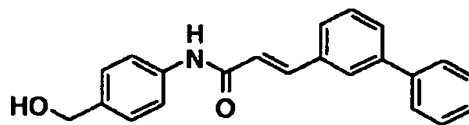
製造例32の2)の方法により表題化合物を定量的に得た。

【0387】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.01 (s, 3H), 3.32 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.76 (t, J=6.3Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.21 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.70 (m, 1H).

【0388】製造例41 3-(3-ビフェニル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)アクリルアミド

【0389】

【化53】



【0390】製造例27の3-フェニルケイ皮酸 (0.336g)、4-アミノベンジルアルコール (0.185g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.202g) のN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) 懸濁液に室温下、トリエチルアミン (0.049ml) 及び1-エチル-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (0.345g) を加えて13時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルより結晶化することにより3-(3-ビフェニル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)アクリルアミド (0.377g, 収率: 76%) を白色固体として得た。

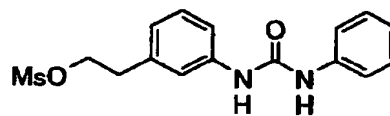
【0391】Mass (FAB) m/z : 330 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.63 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.9Hz, 2H), 6.57 (m, 1H), 7.33-7.66 (m, 13H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H).

【0392】製造例42 2-(3-(3'-フェニルウレイド)フェニル)エチル メタンスルホネート

【0393】

【化54】



【0394】1) 1-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-フェニルウレア

2-(3-アミノフェニル)エチルアルコール (0.91g) のピリジン (10ml) 溶液に氷冷下、フェニルイソシアネート (0.935g) を滴下し1時間攪拌した。反応液に氷水を加え析出晶を濾取し、メタノール-クロロホルムにて再結晶することにより1-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-フェニルウレア (1.53g, 収率: 70%) を白色結晶として得た。

【0395】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.68 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.81 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

## 【0396】2) 表題化合物

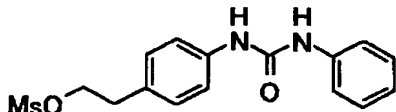
製造例32の2)の方法により表題化合物を収率98%にて得た。

【0397】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.95(m, 2H), 3.10(s, 3H), 4.39(m, 2H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.94(t, J=7.3Hz, 1H), 7.19-7.35(m, 5H), 7.42(d, J=7.6Hz, 2H), 8.61(s, 1H), 8.63(s, 1H).

【0398】製造例43 2-(4-(3'-フェニルウレイド)フェニル)エチル メタンスルホネート

【0399】

【化55】



【0400】1) 1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-フェニルウレア

2-(4-アミノフェニル)酢酸エチルエステル (2g) を用い製造例42の1)と同じ方法にて2-(4-(3'-フェニルウレイド)フェニル)酢酸エチルエステル (2.34g, 収率: 70%) を白色固体として得た (<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.17(t, J=6.8Hz, 3H), 3.57(s, 2H), 4.03-4.09(m, 2H), 6.95(m, 1H), 7.16(m, 2H), 7.26(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.44(m, 2H), 8.62(s, 1H), 8.63(s, 1H) )。

【0401】2-(4-(3'-フェニルウレイド)フェニル)酢酸エチルエステル (1g) を用いて製造例33の1)と同じ方法にて1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-フェニルウレア (0.75g, 収率: 87%) を白色固体として得た。

【0402】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.65(t, J=7.2Hz, 2H), 3.55(t, J=7.2Hz, 2H), 6.92(t, J=7.6Hz, 1H), 7.10(m, 2H), 7.25(t, J=7.6Hz, 2H), 7.33(m, 2H), 7.43(m, 2H), 8.60(bs, 2H).

【0403】2) 表題化合物

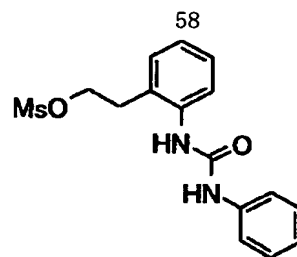
製造例32の2)と同様の方法にて表題化合物を収率88%で白色固体として得た。

【0404】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.92(t, J=6.6Hz, 2H), 3.09(s, 3H), 4.36(t, J=6.6Hz, 2H), 6.94(m, 1H), 7.17(m, 2H), 7.25(t, J=7.6Hz, 2H), 7.36-7.43(m, 4H), 8.59(s, 1H), 8.60(s, 1H).

【0405】製造例44 2-(2-(3'-フェニルウレイド)フェニル)エチル メタンスルホネート

【0406】

【化56】



【0407】1) 1-(2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-フェニルウレア

10 2-(2-アミノフェニル)エチルアルコールを用いて製造例42の1)と同様の方法にて1-(2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-フェニルウレアを収率90%で白色固体として得た。

【0408】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.76(t, J=6.8Hz, 2H), 3.63(m, 2H), 4.84(t, J=5.2Hz, 1H), 6.93-7.01(m, 2H), 7.13-7.19(m, 2H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.75(d, J=8.4Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 9.19(s, 1H).

【0409】2) 表題化合物

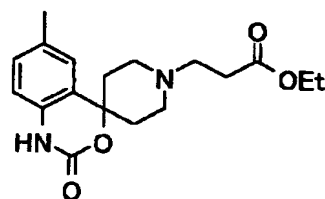
製造例32の2)と同様の方法にて表題化合物を収率87%で白色固体として得た。

【0410】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.03(t, J=6.8Hz, 2H), 3.07(s, 3H), 4.41(t, J=6.8Hz, 2H), 6.95(t, J=7.2Hz, 1H), 7.04-7.08(m, 1H), 7.21-7.29(m, 4H), 7.45(d, J=8.0Hz, 2H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 8.90(s, 1H).

【0411】実施例1 N'-(2-エトキシカルボニルエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物1)

【0412】

【化57】



【0413】6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (0.5g, 製造例3) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にアクリル酸エチル (0.38ml) を加え120℃にて23時間攪拌した。空冷後、トリエチルアミンにて中和し、水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (3%) 溶出物として、表題化合物 (0.294g, 収率: 61%) を黄色固体として得た。

【0414】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28(m, 3H), 2.10(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.54(m, 2H), 2.67(m, 2H), 2.83(m, 4H), 4.18(m, 2H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.

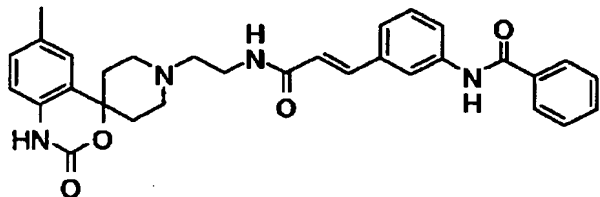
59

03(d, J=7.8Hz, 1H), 9.29(s, 1H).

【0415】実施例2 N'-(2-(3-ベンズアミドシナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物2)

【0416】

【化58】



【0417】N'-(2-アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン二塩酸塩(0.047g, 製造例7)、3-(ベンズアミド)ケイ皮酸(0.041g)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.022g)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)懸濁液に、室温下トリエチルアミン(0.079ml)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.058g)を加え63時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、水層を更に酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下に留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(8%)で溶出し、表題化合物(0.069g, 収率: 97%)を白色固体として得た。

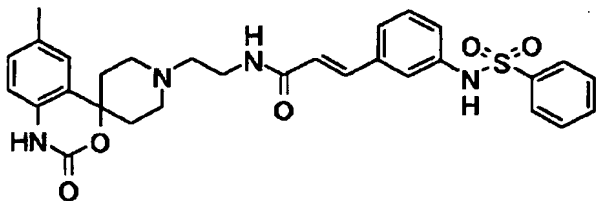
【0418】Mass (ESI) m/z : 525(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.20(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.55-2.75(m, 4H), 2.79-2.92(m, 2H), 3.50(t, J=4.0Hz, 2H), 6.53(d, J=15.6Hz, 1H), 6.74(d, J=8.0Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25(d, J=7.4Hz, 1H), 7.33(t, J=7.4Hz, 1H), 7.47(t, J=7.8Hz, 2H), 7.50-7.65(m, 2H), 7.67(d, J=7.8Hz, 1H), 7.90-8.05(m, 3H).

【0419】実施例3 N'-(2-(3-フェニルスルホニルアミノシナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物3)

【0420】

【化59】



【0421】実施例2と同様の方法にて表題化合物を75%の収率で得た。

【0422】Mass (FAB) m/z : 561(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.20(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.

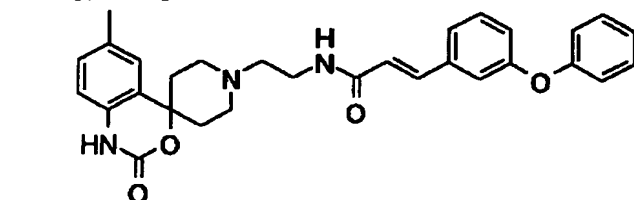
60

60-2.95(m, 6H), 3.53(t, J=4.0Hz, 2H), 6.48(d, J=15.6Hz, 1H), 6.77(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 7.06-7.15(m, 1H), 7.16-7.27(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.38-7.57(m, 5H), 7.78(d, J=8.2Hz, 2H).

【0423】実施例4 N'-(2-(3-フェニルオキシシナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物4)

【0424】

【化60】



【0425】実施例2と同様の方法にて表題化合物を89%の収率で得た。

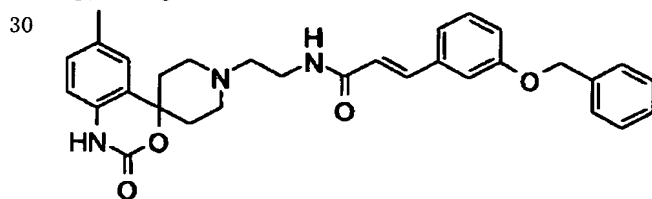
【0426】Mass (FAB) m/z : 498(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.90-2.20(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.60-2.90(m, 6H), 3.45-3.60(m, 2H), 6.30-6.40(m, 1H), 6.40(d, J=15.6Hz, 1H), 6.95-7.40(m, 11H), 7.59(d, J=15.6Hz, 1H), 9.06(s, 1H).

【0427】実施例5 N'-(2-(3-ベンジルオキシシナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物5)

【0428】

【化61】



【0429】実施例2と同様の方法にて表題化合物を74%の収率で得た。

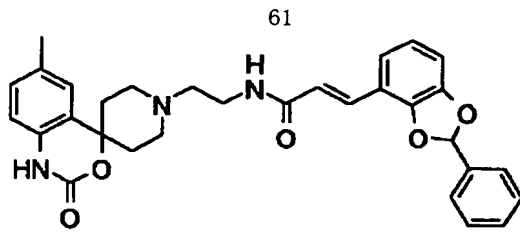
【0430】Mass (FAB) m/z : 512(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00-2.25(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.60-2.95(m, 6H), 3.45-3.65(m, 2H), 5.07(s, 2H), 6.35(m, 1H), 6.43(d, J=15.6Hz, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05-7.20(m, 2H), 7.25-7.45(m, 7H), 7.60(d, J=15.6Hz, 1H), 9.19(s, 1H).

【0431】実施例6 N'-(2-(trans-3-(2-フェニル-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)アクリロイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物6)

【0432】

【化62】



【0433】実施例2と同様の方法にて表題化合物を77%の収率で得た。

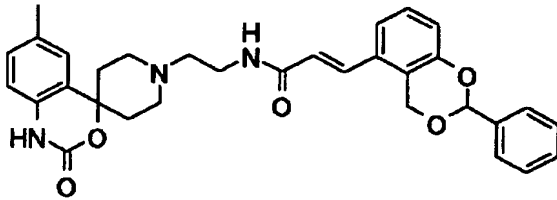
【0434】Mass (FAB)  $m/z$  : 526 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.00-2.20 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 6H), 3.45-3.57 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 6.65 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J=15.7Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

【0435】実施例7 N'-(2-(trans-3-(2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジ옥キシ-6-イル)アクリロイル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物7)

【0436】

【化63】



【0437】trans-3-(2-フェニル-4H-1,3-ベンゾジ옥キシ-6-イル)アクリル酸を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を80%の収率で得た。

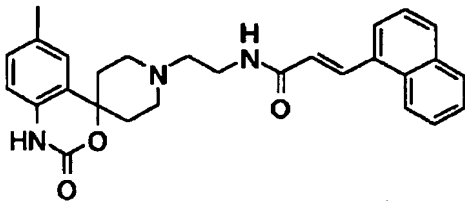
【0438】Mass (FAB)  $m/z$  : 540 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.00-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 2H), 5.16 (d, J=15.1Hz, 1H), 5.25 (d, J=15.1Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.38 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.57 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 9.06 (s, 1H).

【0439】実施例8 N'-(2-(trans-3-(ナフト-1-イル)アクリロイル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物8)

【0440】

【化64】



【0441】実施例2と同様の方法にて表題化合物を60%の収率で得た。

62

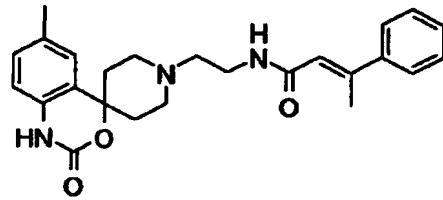
【0442】Mass (FAB)  $m/z$  : 456 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.00-2.20 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 6H), 3.50-3.65 (m, 2H), 6.53 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.46 (d, J=15.4Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

【0443】実施例9 N'-(2-( $\beta$ -メチルシンナモイル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物9)

【0444】

【化65】



20 【0445】実施例2と同様の方法にて表題化合物を79%の収率で白色固体として得た。

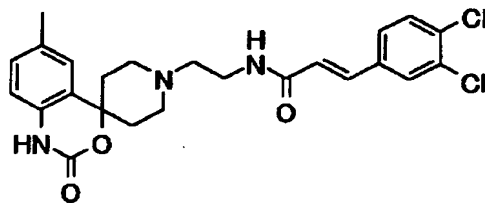
【0446】Mass (FAB)  $m/z$  : 420 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.05-2.20 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 6H), 3.45-3.55 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25-7.70 (m, 5H), 9.29 (s, 1H).

30 【0447】実施例10 N'-(2-(3,4-ジクロロシンナモイル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物10)

【0448】

【化66】



40 【0449】実施例2と同様の方法にて表題化合物を77%の収率で白色固体として得た。

【0450】Mass (FAB)  $m/z$  : 474 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.00-2.20 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 6H), 3.46-3.65 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.43 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.54 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

50 【0451】実施例11 N'-(2-(2,6-ジクロロシンナモイル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオ

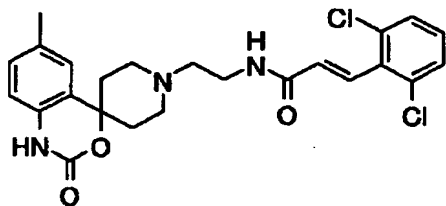


63

キサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物 11)

【0452】

【化67】



【0453】実施例2と同様の方法にて表題化合物を60%の収率で白色固体として得た。

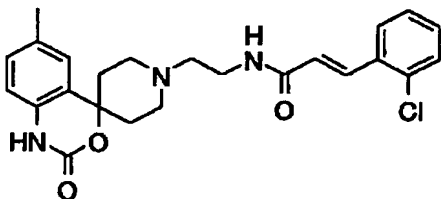
【0454】Mass (FAB)  $m/z$ : 474 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.90-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.90 (m, 6H), 3.50-3.65 (m, 2H), 6.58 (d,  $J=15.9$ Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.72 (d,  $J=15.9$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

【0455】実施例12 N'-(2-(2-クロロシンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物12)

【0456】

【化68】



【0457】実施例2と同様の方法にて表題化合物を86%の収率で白色固体として得た。

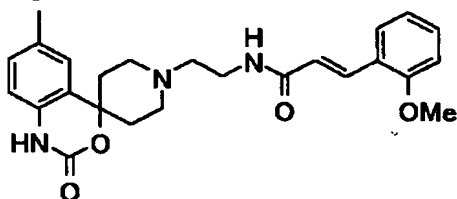
【0458】Mass (FAB)  $m/z$ : 440 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.03-2.23 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 6H), 3.45-3.65 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.46 (d,  $J=15.6$ Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.98 (d,  $J=15.6$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

【0459】実施例13 N'-(2-(2-メトキシシンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物13)

【0460】

【化69】



64

【0461】実施例2と同様の方法にて表題化合物を90%の収率で白色固体として得た。

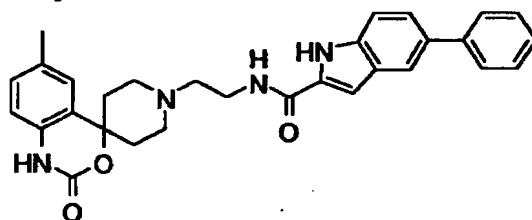
【0462】Mass (ESI)  $m/z$ : 436 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.20 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.60-2.92 (m, 6H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.55 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.87-7.03 (m, 3H), 7.04 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t,  $J=7.1$ Hz, 1H), 7.48 (d-like,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

10 【0463】実施例14 N'-(2-(5-フェニルインドール-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物14)

【0464】

【化70】



【0465】実施例2と同様の方法にて表題化合物を11%の収率で得た。

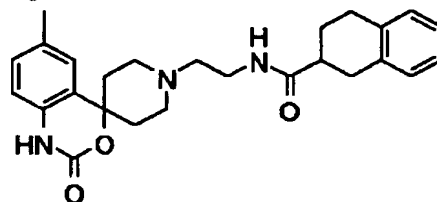
【0466】Mass (FAB)  $m/z$ : 495 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.25 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.65-3.05 (m, 6H), 3.60-3.75 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 6.95 (s-like, 1H), 6.98 (s-like, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 (t,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.44 (t,  $J=7.3$ Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.62 (d,  $J=7.3$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 9.87 (m, 1H).

【0467】実施例15 N'-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物15)

【0468】

【化71】



【0469】実施例2と同様の方法にて表題化合物を56%の収率で得た。

【0470】Mass (EI)  $m/z$ : 433 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.32 (s, 3H), 6.76 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 8.66 (bs, 1H).

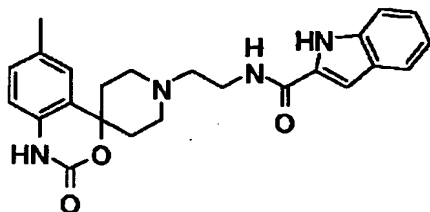
50 【0471】実施例16 N'-(2-(インドール-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物16)

65

サジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物16)

【0472】

【化72】



【0473】実施例2と同様の方法にて表題化合物を47%の収率で得た。

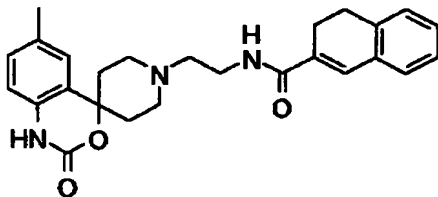
【0474】Mass (FAB)  $m/z$ : 419(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.10-2.20(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.70-2.80(m, 4H), 2.85-2.95(m, 2H), 3.35-3.40(m, 2H), 6.75(m, 1H), 6.95-7.30(m, 5H), 7.46(m, 1H), 7.67(m, 1H).

【0475】実施例17 N'-(2-(3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物17)

【0476】

【化73】



【0477】3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を85%の収率で白色アモルファスとして得た。

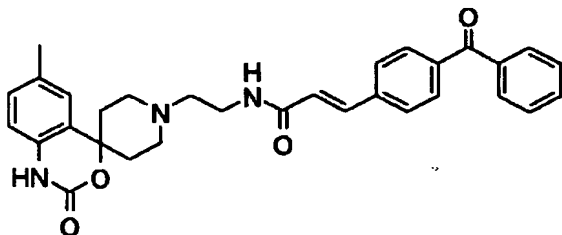
【0478】Mass (EI)  $m/z$ : 431(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.20(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.55-2.95(m, 10H), 3.45-3.55(m, 2H), 6.49(bs, 1H), 6.70(m, 1H), 6.98(s, 1H), 7.06(m, 1H), 7.15-7.25(m, 5H), 7.65(s, 1H).

【0479】実施例18 N'-(2-(4-ベンゾイルシンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物18)

【0480】

【化74】



66

【0481】実施例2と同様の方法にて表題化合物を62%の収率で得た。

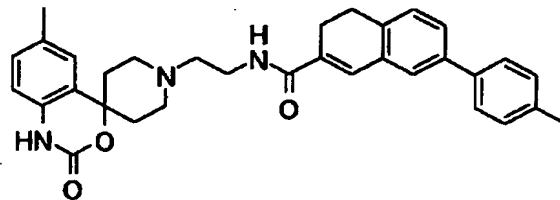
【0482】Mass (FAB)  $m/z$ : 510(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.20(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.65-2.75(m, 4H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 6.35(bs, 1H), 6.56(m, 1H), 6.70(m, 1H), 6.99(s, 1H), 7.06(m, 1H), 7.45-7.85(m, 11H).

【0483】実施例19 N'-(2-(7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物19)

【0484】

【化75】



【0485】7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (W099/32468) を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を4%の収率で白色アモルファスとして得た。

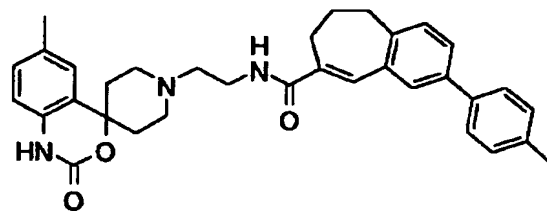
【0486】Mass (EI)  $m/z$ : 521(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.15(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.70-2.80(m, 4H), 2.85-2.95(m, 4H), 3.50-3.60(m, 2H), 6.64(bs, 1H), 6.73(m, 1H), 6.97(s, 1H), 7.05(m, 1H), 7.20-7.25(m, 4H), 7.39(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.46(m, 2H), 8.25-8.35(m, 1H).

【0487】実施例20 N'-(2-(2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物20)

【0488】

【化76】



【0489】2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (W099/32468) を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を60%の収率で白色アモルファスとして得た。

【0490】Mass (FAB)  $m/z$ : 536(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.20(m, 6H), 2.25(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.70-2.80(m, 4H), 2.80-2.95(m, 4H), 3.50-3.60(m, 2H), 6.65(bs, 1H), 6.79(m, 1H), 6.93(s, 1H), 7.02(m, 1H), 7.15-7.25(m, 3H), 7.36

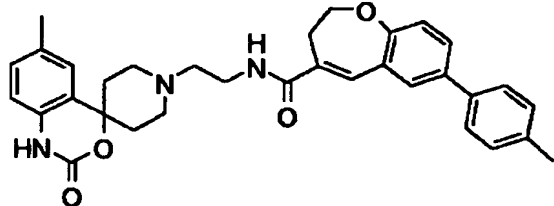
67

(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.45-7.50(m, 3H), 9.12(bs, 1H).

【0491】実施例21 N'-(2-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物21)

【0492】

【化77】



【0493】7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (W099/32468) を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を60%の収率で白色粉末として得た。

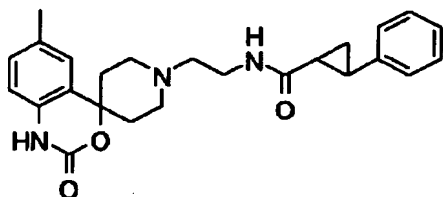
【0494】Mass (EI) m/z : 537(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.20(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.65-2.90(m, 6H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 4.30-4.40(m, 2H), 6.40-6.50(m, 1H), 6.68(d, J=8.0Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.50(m, 4H), 7.62(s, 1H).

【0495】実施例22 N'-(2-(trans-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物22)

【0496】

【化78】



【0497】実施例2と同様の方法にて表題化合物を91%の収率で白色固体として得た。

【0498】Mass (FAB) m/z : 420(M+H)<sup>+</sup>.

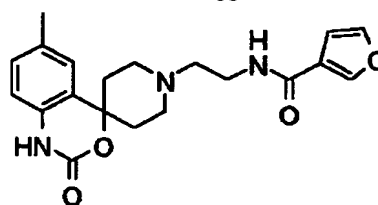
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15-1.35(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.95-2.20(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.40-2.90(m, 7H), 3.30-3.60(m, 2H), 6.35(m, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 7.05-7.35(m, 5H), 9.26(s, 1H).

【0499】実施例23 N'-(2-(3-フリル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物23)

【0500】

【化79】

68



【0501】実施例2と同様の方法にて表題化合物を65%の収率で無色アモルファスとして得た。

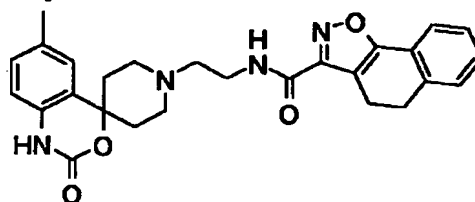
【0502】Mass (EI) m/z : 369(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05-2.20(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.65-2.90(m, 6H), 3.50-3.60(m, 2H), 6.46(bs, 1H), 6.65(s, 1H), 6.71(m, 1H), 6.97(s, 1H), 7.06(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.95(s, 1H).

【0503】実施例24 N'-(2-(4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]-1,2-イソオキサゾール-3-カルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物24)

【0504】

【化80】



【0505】4,5-ジヒドロナフト[2,1-d]イソオキサゾール-3-カルボン酸 (特開昭42-25656号公報) を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を74%の収率で白色粉末として得た。

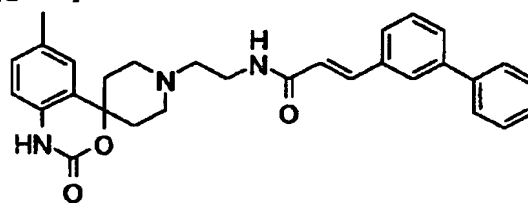
【0506】Mass (EI) m/z : 472(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.20(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.65-2.75(m, 4H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.05-3.10(m, 4H), 3.55-3.60(m, 2H), 6.70(m, 1H), 7.02(s, 1H), 7.05(m, 1H), 7.25-7.40(m, 4H), 7.65-7.70(m, 1H), 7.90(bs, 1H).

【0507】実施例25 N'-(2-(3-フェニルシンナモイル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物25)

【0508】

【化81】



【0509】3-フェニルケイ皮酸を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を80%の収率で得た。

【0510】Mass (FAB) m/z : 482(M+H)<sup>+</sup>.

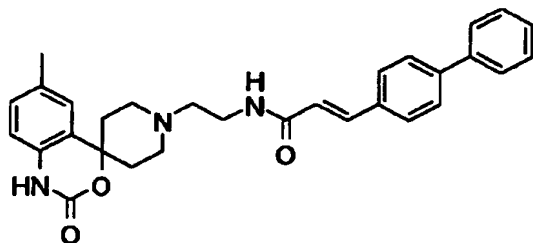
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.19(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.

63-2.90 (m, 6H), 3.51-3.59 (m, 2H), 6.16-6.27 (m, 1H), 6.50 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 5H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.71 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

【0511】実施例26 N'-(2-(4-フェニルシンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物26)

【0512】

【化82】



【0513】4-フェニルケイ皮酸を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を68%の収率で得た。

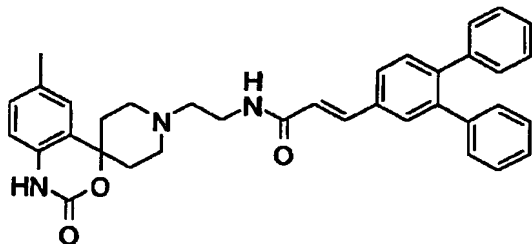
【0514】Mass (FAB) m/z : 482 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.19 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 6H), 3.52-3.59 (m, 2H), 6.28-6.37 (m, 1H), 6.49 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.55-7.66 (m, 6H), 7.69 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.66 (bs, 1H).

【0515】実施例27 N'-(2'-(3,4-ジフェニルシンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物27)

【0516】

【化83】



【0517】3,4-ジフェニルケイ皮酸を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を73%の収率で得た。

【0518】Mass (FAB) m/z : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

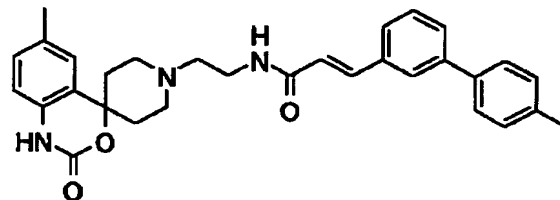
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.67-2.94 (m, 6H), 3.52-3.61 (m, 2H), 6.35-6.46 (m, 1H), 6.50 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 7H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.71 (d, J=15.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H).

【0519】実施例28 N'-(2-(3-(4-メチルフェニル)シンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-

ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物28)

【0520】

【化84】



【0521】3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸を用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を97%の収率で得た。

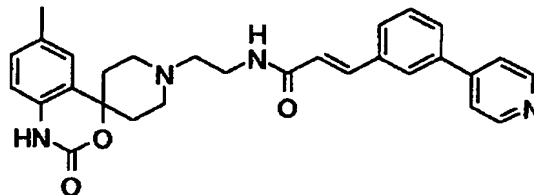
【0522】Mass (FAB) m/z : 496 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.64-2.93 (m, 6H), 3.51-3.60 (m, 2H), 6.27-6.42 (m, 1H), 6.50 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.38-7.61 (m, 5H), 7.70 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

【0523】実施例29 N'-(2-(3-(ピリド-4-イル)シンナモイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物29)

【0524】

【化85】



【0525】3-(ピリド-4-イル)ケイ皮酸リチウムを用いて実施例2と同様の方法にて表題化合物を75%の収率で得た。

【0526】Mass (FAB) m/z : 483 (M+H)<sup>+</sup>.

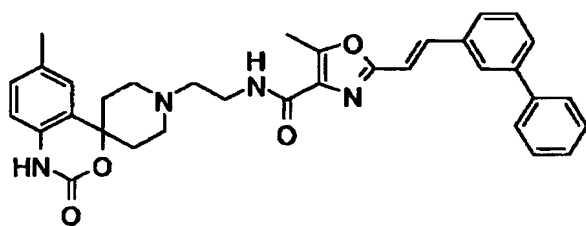
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.89-2.10 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.38-2.86 (m, 6H), 3.30-3.40 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.52 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.3, 7.8, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (d, J=6.1Hz, 2H), 10.08 (s, 1H).

【0527】実施例30 N'-(2-(2-(3-フェニルスチリル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物30)

【0528】

【化86】

71



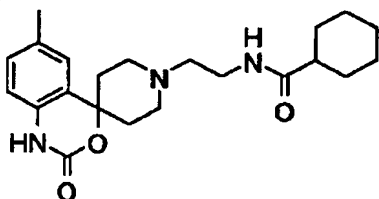
【0529】2- (3-フェニル) スチリル-5-メチル-1,3-オキサジン-4-カルボン酸を用いて実施例 2 と同様の方法にて表題化合物を95%の収率で得た。

【0530】Mass (FAB)  $m/z$  : 563 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.10-2.19 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.66-2.92 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.64 (m, 9H), 7.73 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

【0531】実施例31 N'-(2-(シクロヘキシルカルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物31)

【0532】

【化87】



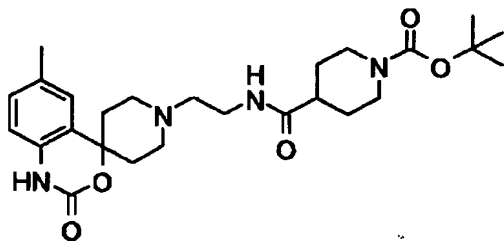
【0533】シクロヘキサンカルボン酸を用いて実施例 2 と同様の方法にて表題化合物を55%の収率で得た。

【0534】Mass (FAB)  $m/z$  : 386 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-2.20 (m, 15H), 2.32 (s, 3H), 2.55-2.86 (m, 6H), 3.33-3.42 (m, 2H), 5.94-6.14 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.44 (s, 1H).

【0535】実施例32 N'-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルカルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物32)

【0536】

【化88】



【0537】1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸を用いて実施例 2 と同様の方法にて表題化合物

72

物を定量的に得た。

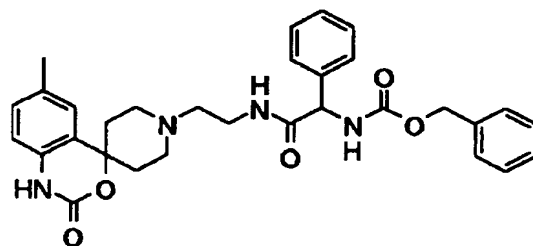
【0538】Mass (FAB)  $m/z$  : 487 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-2.32 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.91 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 2H), 4.07-4.22 (m, 2H), 6.01-6.10 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (bs, 1H).

【0539】実施例33 N'-(2-(N-ベンジルオキシカルボニルフェニルグリシル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物33)

【0540】

【化89】



20 【0541】N-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルグリシンを用いて、実施例 2 と同様の方法にて表題化合物を78%の収率で得た。

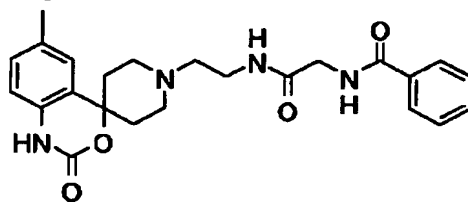
【0542】Mass (FAB)  $m/z$  : 543 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.64-2.10 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.41-2.72 (m, 6H), 3.27-3.36 (m, 2H), 5.04 (d, J=12.2Hz, 1H), 5.11 (d, J=12.2Hz, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 6.19-6.30 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 10H), 7.63 (s, 1H).

30 【0543】実施例34 N'-(2-(N-ベンゾイルグリシル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物34)

【0544】

【化90】



40 【0545】N-ベンゾイルグリシンを用いて実施例 2 と同様の方法にて表題化合物を69%の収率で得た。

【0546】Mass (FAB)  $m/z$  : 437 (M+H)<sup>+</sup>.

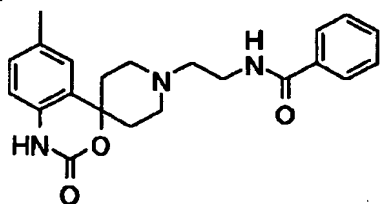
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.95-2.05 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 4H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 9.37 (s, 1H).

50 【0547】実施例35 N'-(2-ベンゾイルアミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物35)

73

【0548】

【化91】



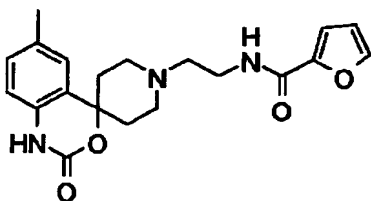
【0549】N'-(2-アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.080g) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、0℃下トリエチルアミン (0.054ml) とベンゾイルクロリド (0.041ml) を加え、0.5時間攪拌した。反応液に水、メタノール及びクロロホルムを注加し分液した。更に、水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (8%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.060g, 収率: 58%) を黄色油状物として得た。

【0550】Mass (FAB)  $m/z$ : 380 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.25 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.64 (q-like, J=5.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (s-like, 1H), 7.03 (d-like, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.42 (t-like, J=7.8 Hz, 2H), 7.48 (t-like, J=7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.8 Hz, 2H), 9.23 (s, 1H).

【0551】実施例36 N'-(2-(2-フリル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物36)

【0552】

【化92】



【0553】実施例35と同様の方法にて表題化合物を69%の収率で無色アモルファスとして得た。

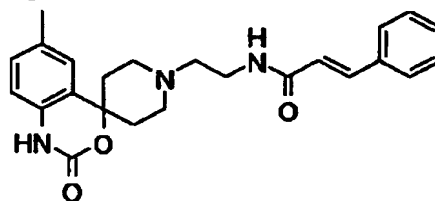
【0554】Mass (EI)  $m/z$ : 369 (M<sup>+</sup>).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 6.51 (dd, J=3.5, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84 (bs, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (bs, 1H).

【0555】実施例37 N'-(2-シンナモイルアミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物37)

【0556】

74

【化93】



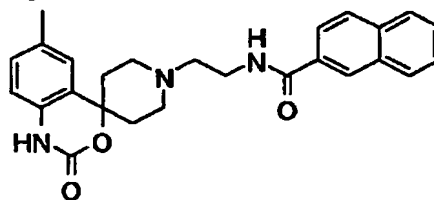
【0557】実施例35と同様の方法にて表題化合物を62%の収率で得た。

10 【0558】Mass (FAB)  $m/z$ : 406 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.20 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 6H), 3.50-3.65 (m, 2H), 6.46 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.64 (d, J=15.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

【0559】実施例38 N'-(2-(ナフト-2-イル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物38)

【0560】

20 【化94】



【0561】実施例35と同様の方法にて表題化合物を収率68%で無色アモルファスとして得た。

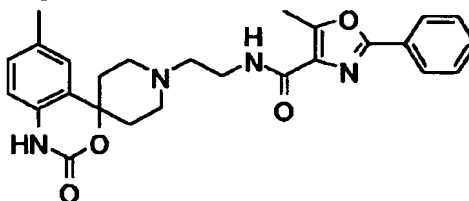
【0562】Mass (EI)  $m/z$ : 429 (M<sup>+</sup>).

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 6H), 3.60-3.70 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.80-8.00 (m, 5H), 8.33 (s, 1H).

【0563】実施例39 N'-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物39)

【0564】

【化95】



40

【0565】(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)カルボン酸 (0.040g) のテトラヒドロフラン (2.5ml) 溶液に、室温下トリエチルアミン (0.03ml) 及び2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド (0.034ml) を加え1時間攪拌した。反応液に室温下、N'-(2-アミノ

50

エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.062g, 製造例4) のテトラヒドロフラン (2.5ml) 溶液、4-ジメチルアミノピリジン (0.006g) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.03ml) を加え1.5時間撹拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、更に、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.046g, 収率: 58%) を白色固体として得た。

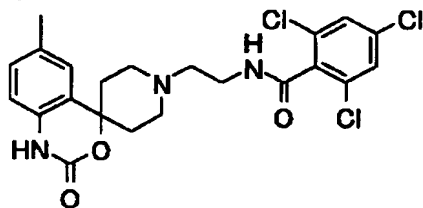
【0566】 Mass (FAB)  $m/z$ : 461 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.60-3.00 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.45-3.65 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.55 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 2H), 9.03 (s, 1H).

【0567】 実施例40 N'-(2-(2,4,6-トリクロロベンゾイル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物40)

【0568】

【化96】



【0569】 実施例39において、反応時の副生成物として表題化合物が35%の収率で得られた。

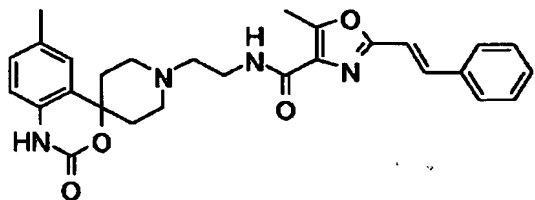
【0570】 Mass (FAB)  $m/z$ : 482, 484 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.30 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.65-2.95 (m, 6H), 3.50-3.70 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 8.80 (s, 1H).

【0571】 実施例41 N'-(2-(5-メチル-2-スチリル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物41)

【0572】

【化97】



【0573】 5-メチル-2-スチリル-1,3-オキサゾール-4

-カルボン酸を用いて実施例2と同様の方法にて収率47%で表題化合物を得た。

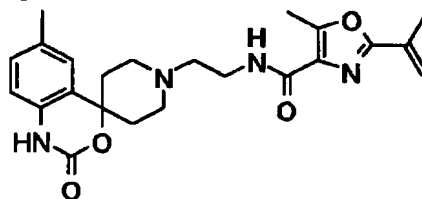
【0574】 Mass (FAB)  $m/z$ : 487 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.60-3.00 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 6.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.85 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.04 (d-like, J=7.8Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.47 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

【0575】 実施例42 N'-(2-(5-メチル-2-イソプロペニル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物42)

【0576】

【化98】



【0577】 (5-メチル-2-イソプロペニル-1,3-オキサゾール-4-イル)カルボン酸 (0.026g) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、室温下トリエチルアミン (0.02ml) 及びN,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.033g) を加え40分撹拌した。反応液に室温下、N'-(2-アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.035g, 製造例4) 及びトリエチルアミン (0.02ml) を加え30分撹拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、更に、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.030g, 収率: 58%) を白色固体として得た。

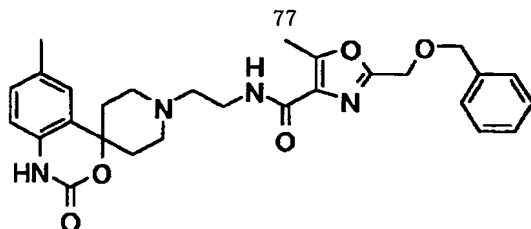
【0578】 Mass (FAB)  $m/z$ : 425 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 5.38 (s-like, 1H), 5.92 (s-like, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95 (s-like, 1H), 7.04 (d-like, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.86 (s, 1H).

【0579】 実施例43 N'-(2-(2-ベンジルオキシメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物43)

【0580】

【化99】



【0581】2-ベンジルオキシメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を用いて実施例2と同様の方法にて収率64%で表題化合物を得た。

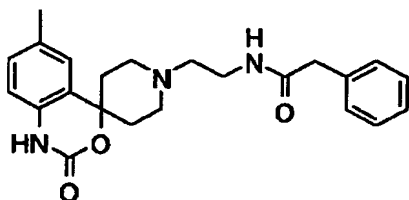
【0582】Mass (FAB)  $m/z$ : 505 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.25 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.49-3.60 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.43 (s, 1H).

【0583】実施例44 N'-(2-(N-フェニルアセチル)アミノエチル)-6-メチルspiro(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物44)

【0584】

【化100】



【0585】N'-シアノメチル-6-メチルspiro(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.10g) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、氷冷下、1.0M-水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.73ml) を10分で滴下し、0℃にて5時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、更に水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣の塩化メチレン (5ml) 溶液にトリエチルアミン (0.062ml) を加え、氷冷下フェニルアセチルクロリド (0.054ml) を加え45分攪拌した。反応液にメタノール、水及びクロロホルムを加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (7%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.055g, 収率: 38%) を無色アモルファスとして得た。

【0586】Mass (FAB)  $m/z$ : 394 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.65-1.80 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.45-2.65 (m, 6H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.46 (bs, 1H).

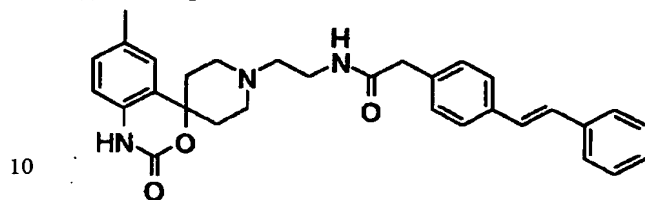
【0587】実施例45 N'-(2-(4-スチリル)フェニル)アミノエチル)-6-メチルspiro(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物45)

78

ルアセチル)アミノエチル)-6-メチルspiro(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物45)

【0588】

【化101】



【0589】4-スチリルフェニル酢酸 (Collect. Czech. Chem. Commun., 1996, 61, 342-354) を用いて実施例42と同様の方法にて表題化合物を8%の収率で得た。

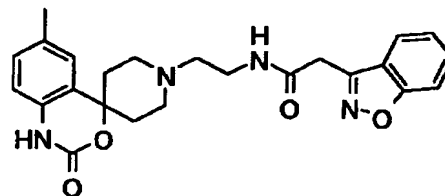
【0590】Mass (EI)  $m/z$ : 495 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.20 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 6H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H).

【0591】実施例46 N'-(2-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アセチル)アミノエチル)-6-メチルspiro(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物46)

【0592】

【化102】



【0593】(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)酢酸を用いて実施例2と同様の方法にて、表題化合物を74%の収率で白色粉末として得た。

【0594】Mass (EI)  $m/z$ : 434 (M<sup>+</sup>).

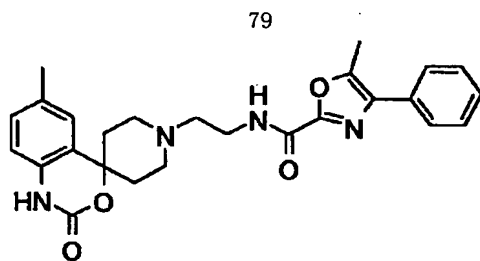
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-2.05 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 6H), 3.35-3.40 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (s, 1H).

【0595】実施例47 N'-(2-(5-メチル-4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルspiro(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物47)

【0596】

【化103】





【0597】5-メチル-4-フェニル-1,3-オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル (0.1g) のテトラヒドロフラン (4ml) - 水 (1ml) 溶液に、水酸化リチウム (0.011g) を加え15分攪拌した。溶媒を減圧下留去し乾燥後、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、N'-(2-アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン 二塩酸塩 (0.15g, 製造例7)、1-ヒドロキシ-7-ベンゾトリアゾール (0.07g) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (0.1g) を加え、この反応液にトリエチルアミン (0.215ml) を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液

し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.021g, 収率: 11%) を白色アモルファスとして得た。

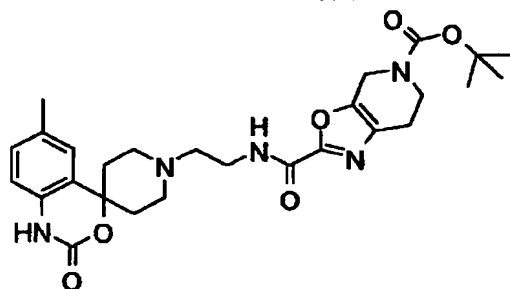
【0598】Mass (EI)  $m/z$ : 460 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.70 (m, 6H), 8.09 (bs, 1H).

【0599】実施例48 N'-(2-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物48)

【0600】

【化104】



【0601】5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例2と同様の方法にて収率74%で表題化合物を得た。

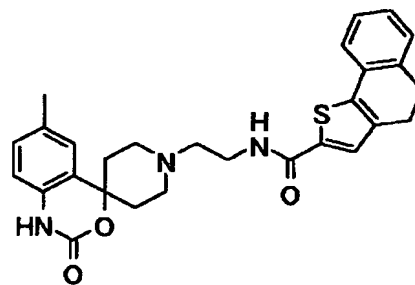
【0602】Mass (FAB)  $m/z$ : 526 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (s, 9H), 2.10-2.15 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 6H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.56 (s, 1H).

【0603】実施例49 N'-(2-(4,5-ジヒドロナフト[1,2-b]チオフェン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物49)

【0604】

【化105】



【0605】4,5-ジヒドロナフト[1,2-b]チオフェン-2-カルボン酸を用いて実施例2と同様の方法にて定量的に表題化合物を無色アモルファスとして得た。

【0606】Mass (EI)  $m/z$ : 487 ( $M^+$ ).

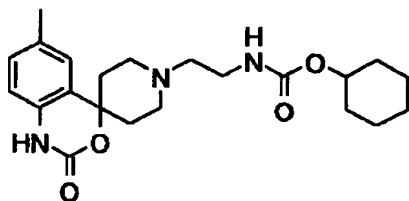
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 10H), 3.55-3.60 (m, 2H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

【0607】実施例50 N'-(2-(N-シクロヘキシルオキシカルボニル)アミノエチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物50)

【0608】

81

【化106】



【0609】シクロヘキサノール (0.1g) の塩化メチレン (2ml) 溶液に室温下、ジイソプロピルエチルアミン (0.174ml) 及び4-ニトロフェニルクロロホルメート

(0.201g) を加え19時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を乾燥することにより、シクロヘキシル 4-ニトロフェニルカーボネートを得た。このカーボネート体と N'-(2-アミノエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン 二塩酸塩 (0.05g, 製造例7) のN,N-ジメチルホルムアミド (6ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.08ml) を加えて15時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.003g, 収率: 5%) を無色アモルファスとして得た。

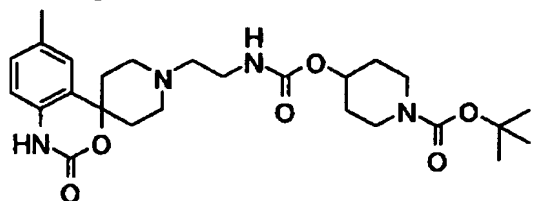
【0610】Mass (FAB) m/z : 402 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30-2.14 (m, 16H), 2.32 (s, 3H), 2.53-2.84 (m, 4H), 3.24-3.35 (m, 2H), 4.59-4.69 (m, 1H), 5.05-5.13 (m, 1H), 6.65 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H).

【0611】実施例51 N'-(2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシカルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物51)

【0612】

【化107】



【0613】N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オールを用いて実施例50と同様の方法にて収率22%で表記化合物を得た。

【0614】Mass (FAB) m/z : 503 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (s, 9H), 1.52-2.17 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.53-2.85 (m, 6H), 3.12-3.38 (m, 4H), 3.64-

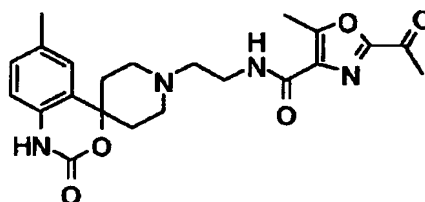
82

3.80 (m, 2H), 4.76-4.87 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H).

【0615】実施例52 N'-(2-(2-アセチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物52)

【0616】

【化108】



【0617】N'-(2-(5-メチル-2-イソプロペニル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.023g) のテトラヒドロフラン (1.5ml) - 水 (0.5ml) 溶液に室温下、N-メチルモルホリン N-オキシド (0.019g) 及び四酸化オスミウム (0.010g) を加え4.5時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルム-メタノール (10:1) にて抽出し、水層を更にクロロホルム-メタノール (10:1) にて抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣のテトラヒドロフラン (1.5ml) - 水

(0.5ml) 溶液に室温下、過ヨウ素酸ナトリウム (0.033g) を加え2時間攪拌した。氷冷下、反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、更に、水層をクロロホルムにて抽出後、有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.016g, 収率: 70%) を白色固体として得た。

【0618】Mass (FAB) m/z : 427 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.95 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 2H), 6.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

【0619】実施例53 N'-(2-(2-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物53)

【0620】

【化109】

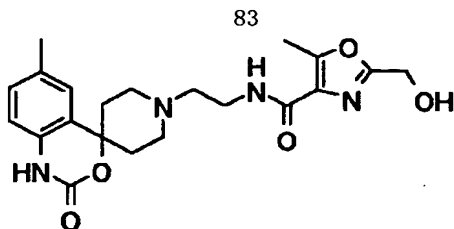
10

20

30

40

50



【0621】N'-(2-(2-ベンジルオキシメチル-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.21g) のエタノール (6ml) 溶液に、室温下1.0M-塩酸-エタノール溶液 (0.42ml) 及び10%パラジウム-炭素 (0.042g) を加えて、1気圧の水素雰囲気下23時間振とうした。触媒を濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルム-メタノール (10%) を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とし、水を加えて分液し、更に水層をクロロホルム-メタノール (10%) で抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (8%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.166g, 収率: 96%) を白色固体として得た。

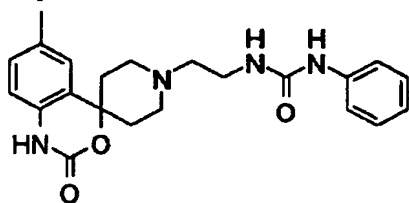
【0622】Mass (FAB) m/z : 415(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00-2.25(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.60-2.75(m, 4H), 2.80-3.00(m, 2H), 3.54(t-like, J=6.6Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 6.76(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00-7.10(m, 2H), 7.83(s, 1H).

【0623】実施例54 N'-(2-(3'-フェニルウレイド)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物54)

【0624】

【化110】



【0625】N'-(2-アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.020g, 製造例4) のテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液に、室温下フェニル イソシアネート (0.024ml) を加え、60℃にて20時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し析出晶を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (6%) にて展開し精製することにより、表題化合物 (0.018g, 収率: 66%) を黄色油状物として得た。

【0626】Mass (FAB) m/z : 395(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.00-2.20(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.

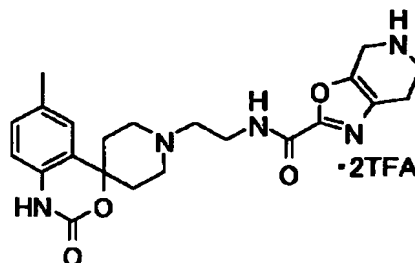
84

65-2.97(m, 6H), 3.35-3.50(m, 2H), 5.71(m, 1H), 6.74(d, J=8.1Hz, 1H), 6.88(s-like, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 7.25-7.40(m, 4H), 8.61(s, 1H).

【0627】実施例55 N'-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩 (本発明化合物55)

【0628】

【化111】



【0629】N'-(2-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを用いて製造例3と同様の方法にて表題化合物を43%の収率で褐色アモルファスとして得た。

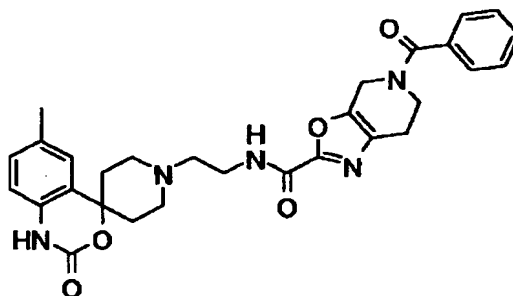
【0630】Mass (FAB) m/z : 426(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.20-2.40(m, 7H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.60-3.70(m, 4H), 4.46(s, 2H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.11(d, J=8.0Hz, 1H), 9.20(s, 1H), 9.55-9.75(m, 2H), 10.29(s, 1H).

【0631】実施例56 N'-(2-(5-ベンゾイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノエチル)-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-6-メチル-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物56)

【0632】

【化112】



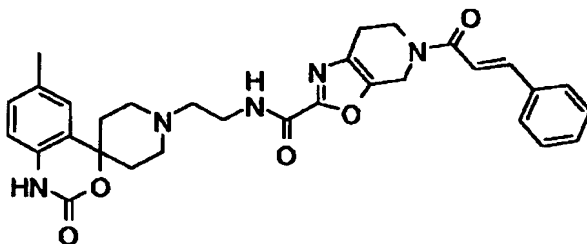
【0633】N'-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩 (0.067g) の塩化メチレン (3ml) 溶液にトリエチルアミン (0.051ml

85

1) を加え、更に氷冷下ベンゾイルクロリド (0.013ml) を加えて45分間攪拌した。反応液にメタノール、水及びクロロホルムを加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) で展開して表題化合物 (0.043g, 収率: 79%) を白色アモルファスとして得た。

【0634】 Mass (FAB)  $m/z$ : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.10



【0637】 実施例56と同様の方法にて収率81%で表題化合物を白色アモルファスとして得た。

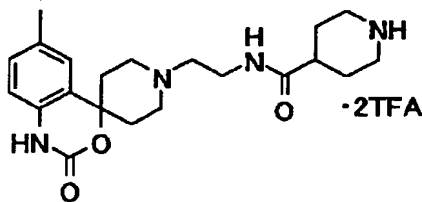
【0638】 Mass (FAB)  $m/z$ : 556 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 8H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.84 (bs, 2H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.35-7.60 (m, 6H), 7.73 (d, J=15.0Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

【0639】 実施例58 N'-(2-(4-ピペリジルカルボニル)アミノエチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩 (本発明化合物58)

【0640】

【化114】



【0641】 N'-(2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルカルボニル)アミノエチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オンを用いて製造例3と同様の方法にて表題化合物を得た。

【0642】 Mass (FAB)  $m/z$ : 387 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.65-1.94 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.50 (m, 5H), 2.82-2.97 (m, 2H), 3.20-3.64 (m, 10H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.30 (bs, 1H), 8.40-8.56 (m, 1H), 8.71-8.85 (m, 1H), 10.16-10.35 (m, 1H), 10.29 (s, 1H).

【0643】 実施例59 N'-(2-(4-ピペリジルオキシカル

86

65-2.90 (m, 8H), 3.55-3.65 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 6H), 8.68 (s, 1H).

【0635】 実施例57 N'-(2-(5-シンナモイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノエチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オン (本発明化合物57)

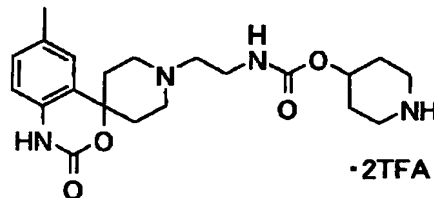
【0636】

【化113】

ルボニル)アミノエチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩 (本発明化合物59)

【0644】

【化115】



【0645】 N'-(2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシカルボニル)アミノエチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オンを用いて製造例3と同様の方法にて表題化合物を得た。

【0646】 Mass (FAB)  $m/z$ : 403 (M+H)<sup>+</sup>.

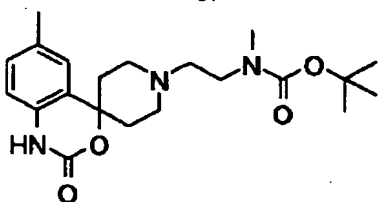
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.66-1.80 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.18-2.42 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.02-3.48 (m, 12H), 4.74-4.85 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (bs, 1H), 8.52-8.70 (m, 2H), 9.73-9.90 (m, 1H), 10.28 (s, 1H).

【0647】 実施例60 N'-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オン (本発明化合物60)

【0648】

【化116】

87



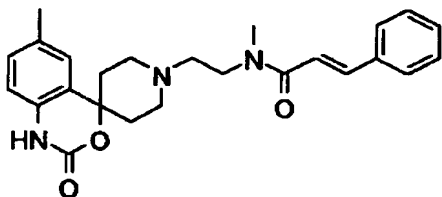
【0649】6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩 (0.4g, 製造例3) と2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル メタンスルホネート (1.17g) の N,N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液にトリエチルアミン (0.97ml) を加え、60℃にて27時間攪拌し、空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (3%) 溶出物として、表題化合物 (0.027g, 収率: 6%) を白色固体として得た。

【0650】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47(s, 9H), 2.11(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.57-2.61(m, 2H), 2.65-2.74(m, 2H), 2.83-2.93(m, 2H), 2.91(s, 3H), 3.39(bs, 2H), 6.79(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.05(m, 1H), 9.32(s, 1H).

【0651】実施例61 N'-(2-(N-シンナモイル-N-メチル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物61)

【0652】

【化117】



【0653】N'-(2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.027g, 実施例60) の塩化メチレン (1ml) 溶液に室温下、トリフルオロ酢酸 (0.5ml) を加え30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し乾燥後、得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) 溶液にトリエチルアミン (0.024ml) 及びシンナモイルクロリド (0.014g) を加え3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (6%) 溶出物として、表題化合物 (0.024g, 収率: 80%) を白色固体として得た。

【0654】Mass (FAB) m/z: 420(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.10(m, 4H), 2.25(s, 1.5H),

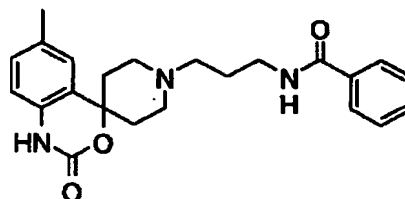
88

2.30(s, 1.5H), 2.70-2.92(m, 6H), 3.10-3.21(s, 3H), 3.59-3.70(m, 2H), 6.76-7.09(m, 4H), 7.32-7.39(m, 3H), 7.52-7.54(m, 2H), 7.66-7.73(m, 1H), 8.92(s, 1H).

【0655】実施例62 N'-(3-(N-ベンゾイルアミノ)-n-プロピル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物62)

【0656】

【化118】



【0657】N'-(3-アミノ-n-プロピル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを用いて実施例35と同様の方法にて収率75%で表題化合物を無色アモルファスとして得た。

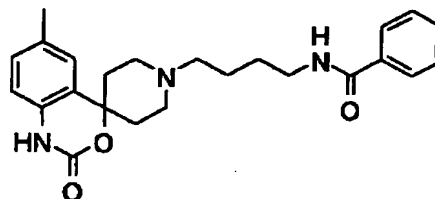
【0658】Mass (EI) m/z: 393(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85-1.90(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.80(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 3.60-3.65(m, 2H), 6.77(d, J=8.0Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 3H), 7.80-7.85(m, 2H), 8.31(bs, 1H), 8.70(bs, 1H).

【0659】実施例63 N'-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-n-ブチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物63)

【0660】

【化119】



【0661】N'-(4-アミノ-n-ブチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを用いて実施例35と同様の方法にて収率66%で表題化合物を無色アモルファスとして得た。

【0662】Mass (EI) m/z: 407(M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.20(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.55-2.75(m, 4H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 6.69(d, J=8.0Hz, 1H), 6.85-6.90(m, 2H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.50(m, 3H), 7.75-7.85(m, 3H).

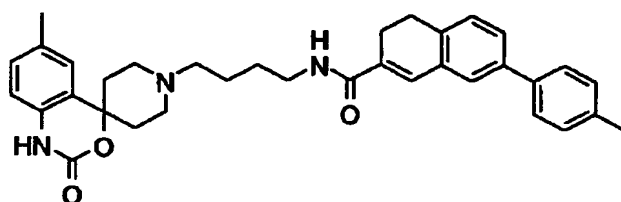
【0663】実施例64 N'-(4-(7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボニル)アミノ)-n-ブチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物64)

【0664】

【化120】

89

90



【0665】7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸を用いて実施例2と同様の方法にて収率9%で表題化合物を得た。

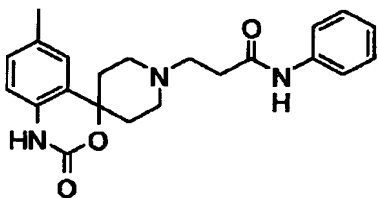
【0666】Mass (EI)  $m/z$  : 549.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.10-2.20 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.92 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 6.23 (bs, 1H), 6.68 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.87 (s, 1H).

【0667】実施例65 N'-(2-(N-フェニルカルバモイル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物65)

【0668】

【化121】



【0669】N'-(2-エトキシカルボニルエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.1g, 実施例1) のメタノール (1ml) 溶液に室温下、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml) を加え、60℃にて24時間攪拌した。空冷後、1N-塩酸水溶液 (0.9ml) にて中和し、反応液を濃縮乾燥した。得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.081g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.114g)、アニリン (0.055ml) 及びトリエチルアミン (0.083ml) を加え室温にて14時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5%) 溶出物として表題化合物 (0.03g, 収率: 26%) を白色固体として得た。

【0670】Mass (FAB)  $m/z$  : 380 (M+H) $^+$ .

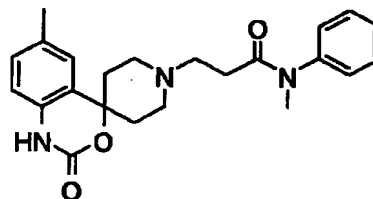
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.10-2.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 6.80 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.52 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 8.79 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0671】実施例66 N'-(2-(N-メチル-N-フェニルカ

ルバモイル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物66)

10 【0672】

【化122】



【0673】実施例65と同様の方法にて表題化合物を収率5%で白色固体として得た。

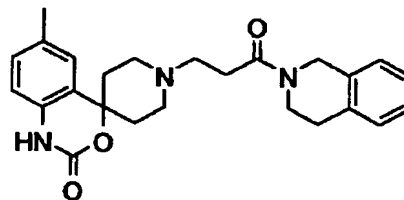
20 【0674】Mass (FAB)  $m/z$  : 394 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28-1.86 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.53-2.78 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 5H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 8.19 (s, 1H).

【0675】実施例67 N'-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)-3-オキソ)プロピル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物67)

【0676】

30 【化123】



【0677】実施例65と同様の方法にて表題化合物を収率95%で白色固体として得た。

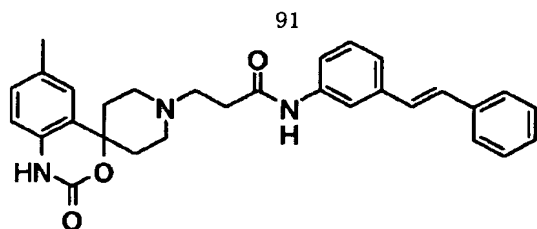
【0678】Mass (FAB)  $m/z$  : 420 (M+H) $^+$ .

40  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.00-2.02 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.63-2.95 (m, 10H), 3.72 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.80 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 9.37 (s, 1H).

【0679】実施例68 N'-(2-(N-(3-スチリルフェニル)カルバモイル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物68)

【0680】

50 【化124】



【0681】3-スチリルアニリンを用いて実施例47と同様の方法により収率10%で表題化合物を黄色アモルファスとして得た。

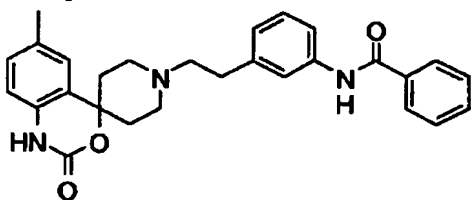
【0682】Mass (ESI)  $m/z$ : 482(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.15-2.35(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.80-2.90(m, 4H), 3.00-3.10(m, 2H), 6.69(d, J=8.1Hz, 1H), 6.99(d, J=3.4Hz, 1H), 7.05-7.15(m, 4H), 7.25-7.40(m, 6H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.77(s, 1H), 10.94(bs, 1H).

【0683】実施例69 N'-(2-(3-ベンズアミドフェニル)エチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物69)

【0684】

【化125】



【0685】6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩

(0.10g, 製造例3) 及び2-(3-(N-ベンゾイル)アミノフェニル)エチル メタンスルホネート (0.222g) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) 溶液に、室温下トリエチルアミン (0.242ml) を加え60℃にて19時間攪拌した。空冷後、水、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (2%) により溶出し、表題化合物 (0.103g, 収率: 78%) を白色固体として得た。

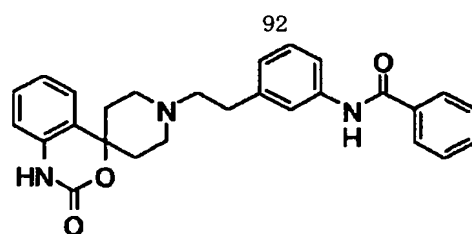
【0686】Mass (FAB)  $m/z$ : 456(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.03-2.15(m, 4H), 2.27(m, 3H), 2.57-2.86(m, 8H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.00(t, J=6.4Hz, 2H), 7.27(t, J=8.4Hz, 1H), 7.42-7.56(m, 5H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 8.34(s, 1H), 9.24(s, 1H).

【0687】実施例70 N'-(2-(3-ベンズアミドフェニル)エチル)-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物70)

【0688】

【化126】



【0689】スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (J. Med. Chem., 1983, 26, 657-661, 特開昭57-193485号公報, 特開昭58-15979号公報) を用い、実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率91%で白色固体として得た。

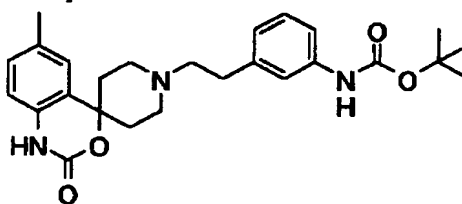
【0690】Mass (FAB)  $m/z$ : 442(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.14-2.16(m, 4H), 2.67-2.76(m, 4H), 2.84-2.91(m, 4H), 6.85(d, J=8.0Hz, 1H), 7.01-7.08(m, 2H), 7.18-7.32(m, 3H), 7.46-7.57(m, 5H), 7.88-7.90(m, 2H), 7.97(s, 1H), 8.65(s, 1H).

【0691】実施例71 N'-(2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)エチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物71)

【0692】

【化127】



【0693】2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)エチル メタンスルホネートを用い、実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率63%で白色固体として得た。

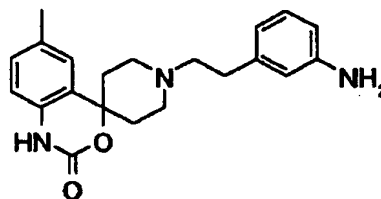
【0694】Mass (FAB)  $m/z$ : 452(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52(s, 9H), 2.13-2.19(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.64-2.94(m, 4H), 6.80(d, J=8.0Hz, 2H), 6.88(d, J=4.4Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 7.16-7.20(m, 2H), 7.23(s, 1H), 9.51(s, 1H).

【0695】製造例45 N'-(2-(3-アミノフェニル)エチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【0696】

【化128】



【0697】N'-(2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)エチル)-6-メチル-スピロ(4H-3,1-ベン

93

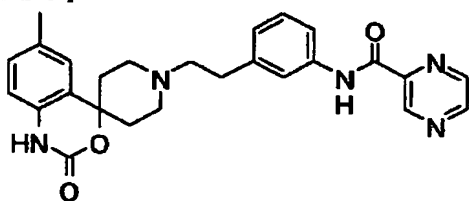
ゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (1.80g, 実施例71) の塩化メチレン (18ml) 溶液に室温下、トリフルオロ酢酸 (18ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、減圧下に溶媒を留去し乾燥することにより、表題化合物 (1.53g, 収率: 定量的) を白色固体として得た。これ以上精製することなしに次の反応に供した。

【0698】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.04-2.15(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.44-2.84(m, 6H), 2.90-2.92(m, 2H), 3.73(b s, 2H), 6.53(d, J=6.8Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.60(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 9.50(s, 1H).

【0699】実施例72 N'-(2-(3-(2-ピラジンカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物72)

【0700】

【化129】



【0701】N'-(2-(3-アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.082g, 製造例45) 及び2-ピラジンカルボン酸 (0.029g) のピリジン (1.5ml) 溶液に、室温下塩化チオニル (0.019ml) を加えた。室温にて 2 時間攪拌し、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (2%) により溶出し、表題化合物 (0.051g, 収率: 48%) を白色固体として得た。

【0702】Mass (FAB) m/z: 458(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.15-2.26(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.69-2.78(m, 4H), 2.87-2.94(m, 4H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.04(t, J=6.0Hz, 2H), 7.33(t, J=8.0Hz, 1H), 7.60(d, J=7.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.81(s, 1H), 9.02(s, 1H), 9.52(s, 1H).

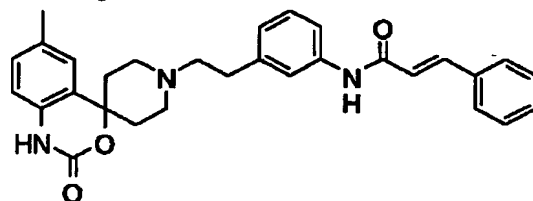
【0703】実施例73 N'-(2-(3-シンナモイルアミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物73)

94

サジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物73)

【0704】

【化130】



【0705】実施例37と同様の方法にて表題化合物を収率21%で白色固体として得た。

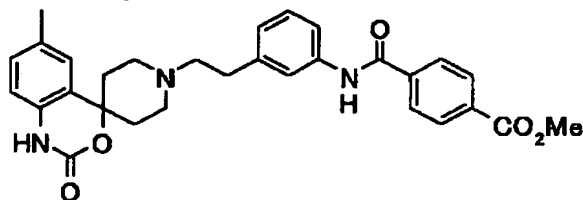
【0706】Mass (FAB) m/z: 482(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.11-2.16(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.64-2.70(m, 4H), 2.78-2.85(m, 4H), 6.68(d, J=15.6Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 6.96(m, 3H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.35(m, 3H), 7.49-7.67(m, 4H), 7.76(d, J=15.6Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.65(s, 1H).

【0707】実施例74 N'-(2-(3-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物74)

【0708】

【化131】



【0709】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率42%で白色固体として得た。

【0710】Mass (FAB) m/z: 514(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.14(bs, 4H), 2.31(s, 3H), 2.72-2.79(m, 4H), 2.87-2.90(m, 4H), 3.96(s, 3H), 6.68(d, J=8.0Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.32(t, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 2H).

【0711】実施例75 N'-(2-(3-(4-カルボキシベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物75)

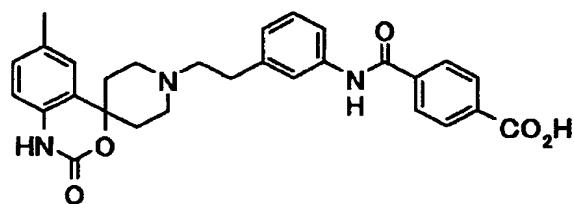
【0712】

【化132】



95

96



【0713】N'-(2-(3-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.061g) のメタノール (1.5ml) 溶液に室温下、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.238ml) を加え80℃にて3時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾別後溶媒を減圧下留去し乾燥することにより表題化合物 (0.048g, 収率: 80%) を白色固体として得た。

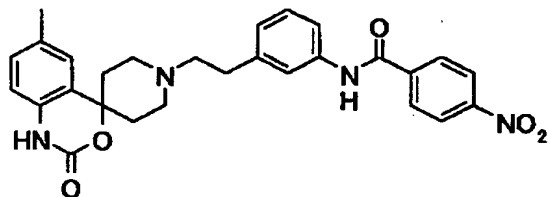
【0714】Mass (FAB)  $m/z$ : 500 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.91-1.94 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.77-2.79 (m, 2H), 2.87-2.90 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.05 (s, 4H), 10.08 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

【0715】実施例76 N'-(2-(3-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物76)

【0716】

【化133】



【0717】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率40%で白色固体として得た。

【0718】Mass (FAB)  $m/z$ : 501 (M+H)<sup>+</sup>.

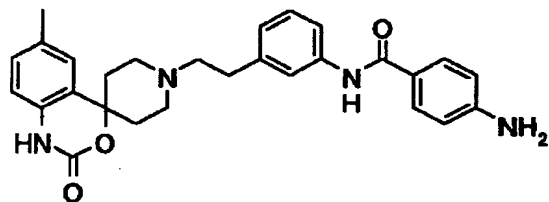
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.89-1.93 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 4H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.18 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.36 (d, J=6.8Hz, 2H), 10.07 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).

【0719】実施例77 N'-(2-(3-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物77)

【0720】

【化134】

10



【0721】N'-(2-(3-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.039g) のメタノール (1.5ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (0.075g) を加え、1気圧の水素雰囲気下15時間振とうした。触媒を濾別後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10%) にて展開し表題化合物 (0.008g, 収率: 23%) を無色油状物として得た。

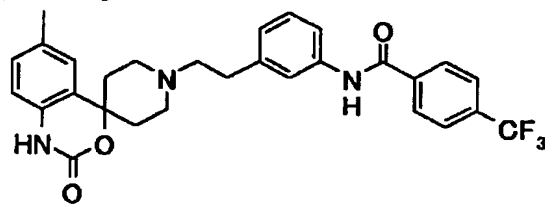
【0722】Mass (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.67-2.76 (m, 4H), 2.84-2.92 (m, 4H), 4.05 (bs, 2H), 6.69-6.72 (m, 3H), 6.97-7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

【0723】実施例78 N'-(2-(3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物78)

【0724】

【化135】



【0725】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率51%で白色固体として得た。

【0726】Mass (FAB)  $m/z$ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.13 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 6H), 3.05-3.07 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

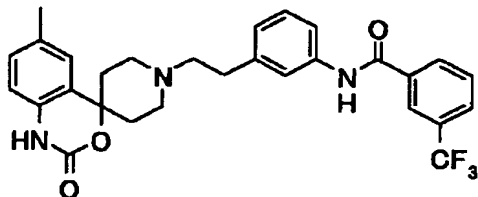
【0727】実施例79 N'-(2-(3-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-

50

オン (本発明化合物79)

【0728】

【化136】



【0729】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率60%で白色固体として得た。

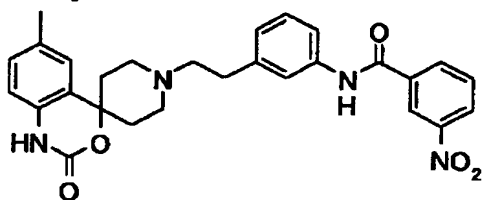
【0730】Mass (FAB)  $m/z$ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.24 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 4H), 2.78-2.85 (m, 4H), 6.73 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.00 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.74 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0731】実施例80 N'-(2-(3-(3-ニトロベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物80)

【0732】

【化137】



【0733】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率46%で黄色固体として得た。

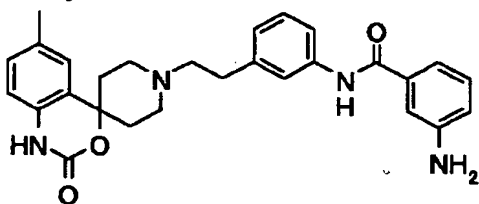
【0734】Mass (FAB)  $m/z$ : 501 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.03-2.13 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.55-2.70 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 4H), 6.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 3H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

【0735】実施例81 N'-(2-(3-(3-アミノベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物81)

【0736】

【化138】



【0737】実施例77と同様の方法にて表題化合物を収

率22%で無色油状物として得た。

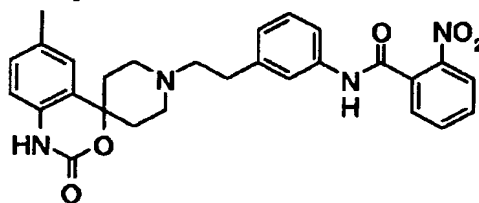
【0738】Mass (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10-2.15 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.62-2.75 (m, 4H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.88 (bs, 2H), 6.60 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

【0739】実施例82 N'-(2-(3-(2-ニトロベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物82)

【0740】

【化139】



【0741】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率63%で黄色固体として得た。

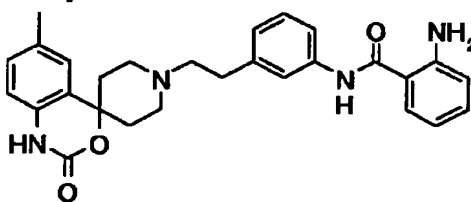
【0742】Mass (FAB)  $m/z$ : 501 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.15 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 3H), 7.30 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.48-7.73 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

【0743】実施例83 N'-(2-(3-(2-アミノベンゾイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物83)

【0744】

【化140】



【0745】実施例77と同様の方法にて表題化合物を収率41%で無色油状物として得た。

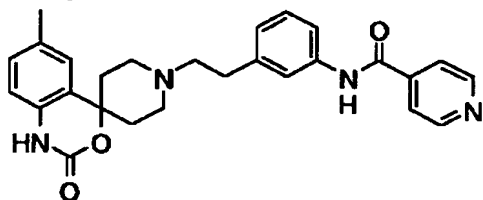
【0746】Mass (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.08-2.20 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 4H), 5.50 (bs, 2H), 6.69-6.79 (m, 3H), 6.97-7.01 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

【0747】実施例84 N'-(2-(3-(ピリド-4-イルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物84)

99

【0748】  
【化141】



【0749】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率28%で白色固体として得た。

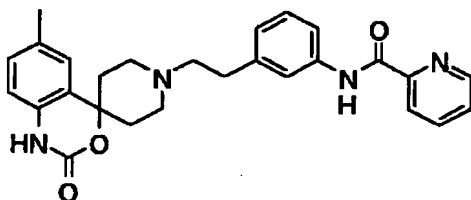
【0750】Mass (FAB)  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.04-2.17 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 4H), 2.80-2.84 (m, 4H), 6.73 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=5.6$ Hz, 1H), 8.73-8.75 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

【0751】実施例85 N'-(2-(3-(ピリド-3-イルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物85)

【0752】

【化142】



【0757】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率53%で白色固体として得た。

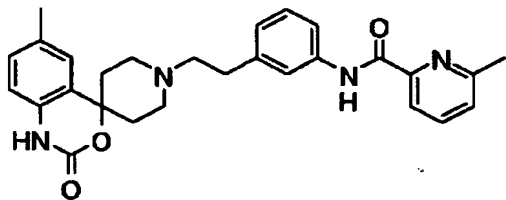
【0758】Mass (FAB)  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.15-2.17 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.79 (m, 4H), 2.87-2.94 (m, 4H), 6.79 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.32 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.31 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

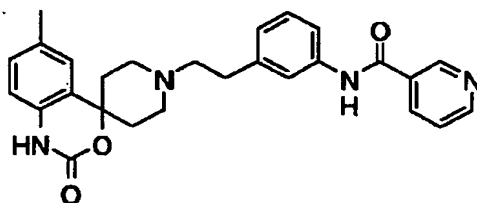
【0759】実施例87 N'-(2-(3-(6-メチルピリド-2-イルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物87)

【0760】

【化144】



100



【0753】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率65%で白色固体として得た。

【0754】Mass (FAB)  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.09-2.17 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.58-2.73 (m, 4H), 2.81-2.83 (m, 4H), 6.74 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.01 (d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.18 (d,  $J=2$ Hz, 1H).

【0755】実施例86 N'-(2-(3-(ピリド-2-イルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物86)

20 【0756】

【化143】

30 【0761】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率73%で白色固体として得た。

【0762】Mass (ESI)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.16 (bs, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.71-2.96 (m, 8H), 6.79 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.64 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.11 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.07 (s, 1H).

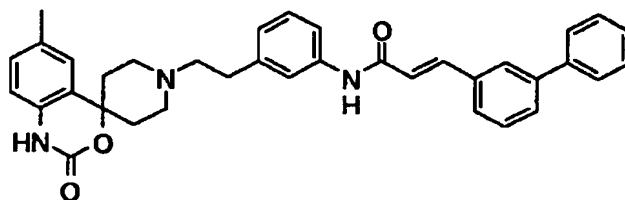
40 【0763】実施例88 N'-(2-(3-(3-フェニルシンナモイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物88)

【0764】

【化145】

101

102



【0765】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率78%で無色粉末として得た。

【0766】Mass (FAB)  $m/z$ : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

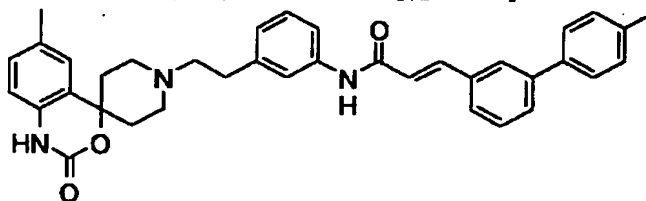
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.89-2.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.42-2.93 (m, 8H), 6.77 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$ =15.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$ =7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.77 (m, 12H), 7.90 (s, 1H), 10.06

(s, 1H), 10.13 (s, 1H).

【0767】実施例89 N'-(2-(3-(3-(4-メチルフェニル)シンナモイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物89)

【0768】

【化146】



【0769】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率30%で無色固体として得た。

【0770】Mass (FAB)  $m/z$ : 572 (M+H)<sup>+</sup>.

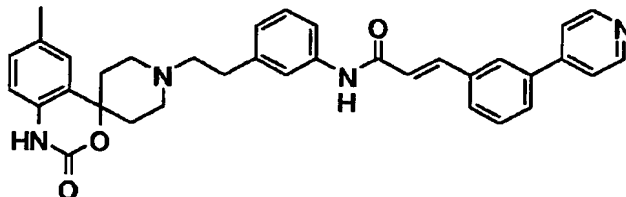
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.89-2.11 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.40-2.88 (m, 8H), 6.77 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$ =15.6 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$ =7.4 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.48-7.69

(m, 8H), 7.87 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

【0771】実施例90 N'-(2-(3-(3-(ピリド-4-イル)シンナモイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物90)

【0772】

【化147】



【0773】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率54%で無色粉末として得た。

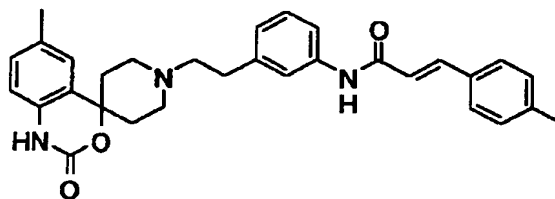
【0774】Mass (FAB)  $m/z$ : 559 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.87-2.09 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.43-2.90 (m, 8H), 6.77 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1H), 6.92-7.29 (m, 5H), 7.51-7.86 (m, 8H), 8.03 (bs, 1H), 8.66 (bs, 2H), 10.07 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

【0775】実施例91 N'-(2-(3-(4-メチルシンナモイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物91)

【0776】

【化148】



【0777】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率70%で無色固体として得た。

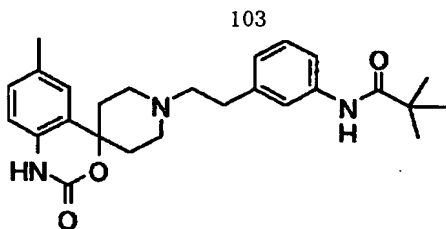
【0778】Mass (EI)  $m/z$ : 495 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.65 (d,  $J$ =15.6 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$ =8.1 Hz, 1H), 6.95-7.60 (m, 10H), 7.70 (d,  $J$ =15.6 Hz, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H).

【0779】実施例92 N'-(2-(3-(N-ピバロイル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物92)

【0780】

【化149】



【0781】実施例35と同様の方法にて表題化合物を収率85%で白色固体として得た。

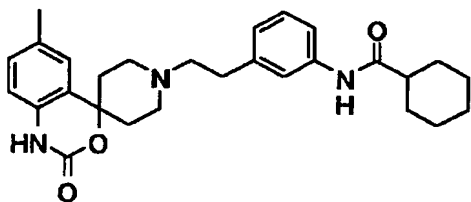
【0782】Mass (FAB)  $m/z$  : 436 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.34 (s, 9H), 2.11-2.22 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.77 (m, 4H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.25 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

【0783】実施例93 N'-(2-(3-(N-シクロヘキサンカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物93)

【0784】

【化150】



【0785】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率98%で白色固体として得た。

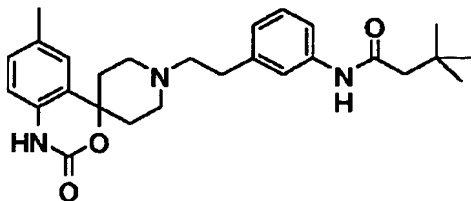
【0786】Mass (FAB)  $m/z$  : 462 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22-1.35 (m, 4H), 1.44-1.83 (m, 5H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.69-2.84 (m, 6H), 2.94-2.97 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.27-7.47 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

【0787】実施例94 N'-(2-(3-(3,3-ジメチルブチル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物94)

【0788】

【化151】



【0789】実施例35と同様の方法にて表題化合物を収率97%で白色固体として得た。

【0790】Mass (FAB)  $m/z$  : 450 (M+H)<sup>+</sup>.

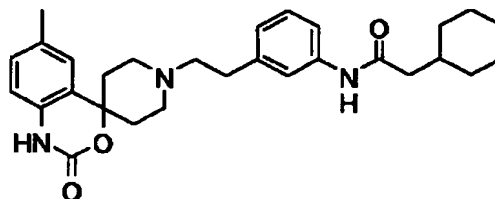
104

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.11 (s, 9H), 2.10 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.89-2.91 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

【0791】実施例95 N'-(2-(3-(シクロヘキシルアセチル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物95)

【0792】

【化152】



【0793】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率93%で白色固体として得た。

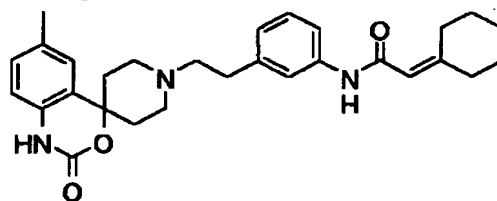
20 【0794】Mass (FAB)  $m/z$  : 476 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.94-1.32 (m, 6H), 1.63-1.93 (m, 7H), 2.09-2.25 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.67-2.82 (m, 6H), 2.91-2.94 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

【0795】実施例96 N'-(2-(3-(N-シクロヘキシルアセチル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物96)

【0796】

【化153】



40 【0797】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率41%で褐色アモルファスとして得た。

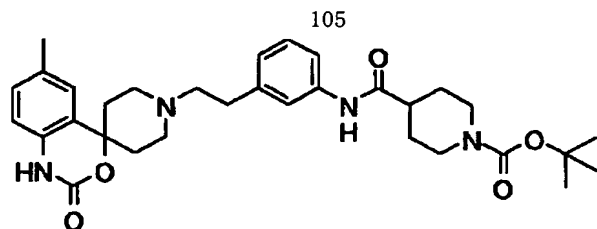
【0798】Mass (EI)  $m/z$  : 473 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.31 (s, 3H), 5.75 (bs, 1H), 6.72 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.04 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 8.28 (bs, 1H).

【0799】実施例97 N'-(2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル-4'-ピペリジルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物97)

【0800】

50 【化154】



【0801】実施例2と同様の方法にて表題化合物を収率48%で白色固体として得た。

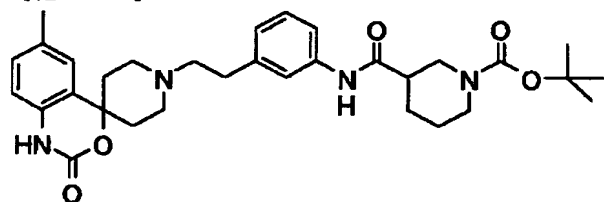
【0802】Mass (FAB)  $m/z$ : 563 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (s, 9H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 10H), 2.89-2.92 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=10.4Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

【0803】実施例98 N'-(2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物98)

【0804】

【化155】



【0805】実施例2と同様の方法にて表題化合物を収率75%で白色固体として得た。

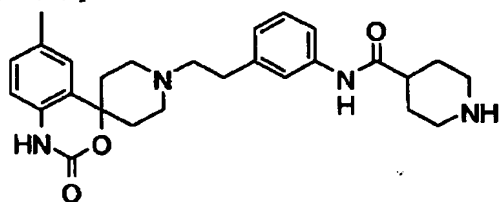
【0806】Mass (FAB)  $m/z$ : 563 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (s, 9H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.30 (s, 9H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.66 (bs, 1H), 9.33 (s, 1H).

【0807】実施例99 N'-(2-(3-(4-ピペリジルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物99)

【0808】

【化156】



【0809】製造例45と同様の方法にて表題化合物を収

106

率57%で白色固体として得た。

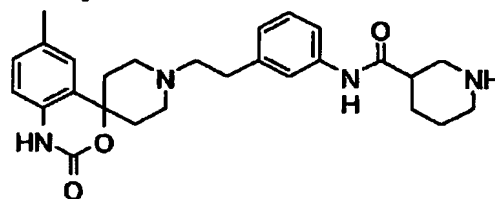
【0810】Mass (FAB)  $m/z$ : 463 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.71-1.81 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.11-2.12 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 6H), 2.79-2.87 (m, 4H), 3.18-3.21 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.81 (bs, 1H).

【0811】実施例100 N'-(2-(3-(3-ピペリジルカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物100)

【0812】

【化157】



【0813】製造例45と同様の方法にて表題化合物を収率98%で白色固体として得た。

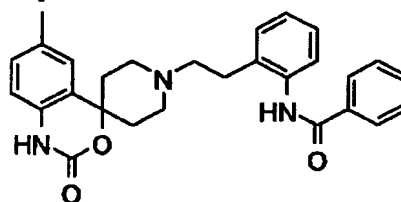
【0814】Mass (FAB)  $m/z$ : 463 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.74-1.79 (m, 2H), 2.04-2.19 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 1H), 2.66-3.07 (m, 11H), 3.22-3.26 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 9.07 (bs, 2H), 10.38 (bs, 1H).

【0815】実施例101 N'-(2-(2-ベンズアミドフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物101)

【0816】

【化158】



【0817】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率53%で白色固体として得た。

【0818】Mass (FAB)  $m/z$ : 456 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.64 (bs, 2H), 1.83-1.86 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.68-2.98 (m, 8H), 6.23 (bs, 1H), 6.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09-7.30 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.16 (bs, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.07 (bs, 1H).

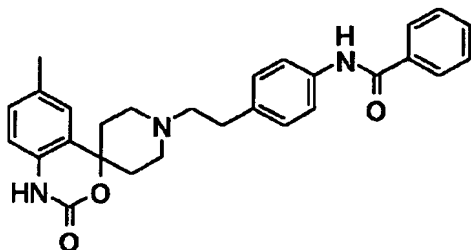
【0819】実施例102 N'-(2-(4-ベンズアミドフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン

107

-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物102)

【0820】

【化159】



【0821】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率76%で白色固体として得た。

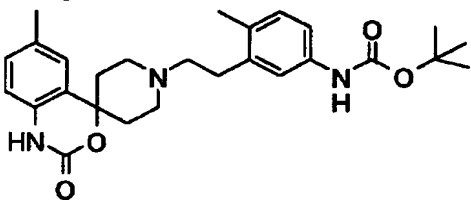
【0822】Mass (FAB)  $m/z$ : 456 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.91-2.09 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.41-2.86 (m, 8H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

【0823】実施例103 N'-(2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルフェニル)エチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-benzoxazine]-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物103)

【0824】

【化160】



【0825】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率26%で白色固体として得た。

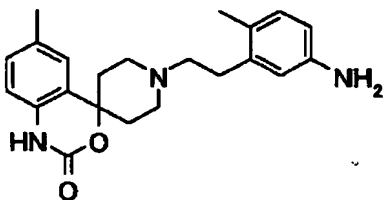
【0826】Mass (ESI)  $m/z$ : 466 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52 (s, 9H), 2.15-2.16 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.84 (m, 6H), 2.91-2.94 (m, 2H), 6.60 (bs, 1H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

【0827】製造例46 N'-(2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)エチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-benzoxazine]-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

【0828】

【化161】



【0829】製造例45と同様の方法にて表題化合物を収

108

率78%で無色アモルファスとして得た。

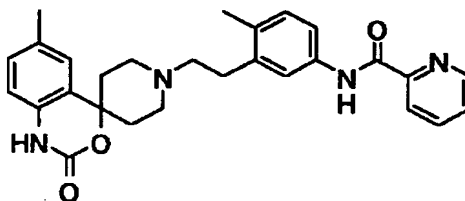
【0830】Mass (ESI)  $m/z$ : 366 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.15-2.17 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 6H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 6.47-6.54 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

【0831】実施例104 N'-(2-(5-(ピリド-2-イルカルボニル)アミノ-2-メチルフェニル)エチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-benzoxazine]-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物104)

【0832】

【化162】



【0833】実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率67%で白色固体として得た。

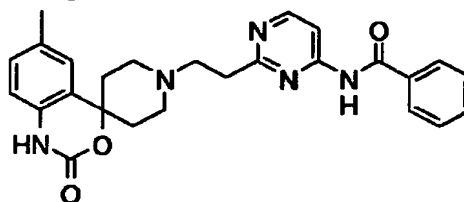
【0834】Mass (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.18 (bs, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.69-2.76 (m, 4H), 2.87-2.98 (m, 4H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

【0835】実施例105 N'-(2-(4-ベンズアミド-1,3-ピリミジン-2-イル)エチル)-6-メチルspiro[4H-3,1-benzoxazine]-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物105)

【0836】

【化163】



【0837】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率27%で得た。

【0838】Mass (FAB)  $m/z$ : 458 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.25 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.85-3.20 (m, 6H), 6.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.15 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.63 (m, 1H).

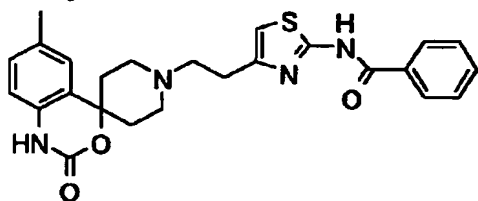
【0839】実施例106 N'-(2-(2-ベンズアミド-1,3-

109

チアゾール-4-イル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物106)

【0840】

【化164】



【0841】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率61%で無色アモルファスとして得た。

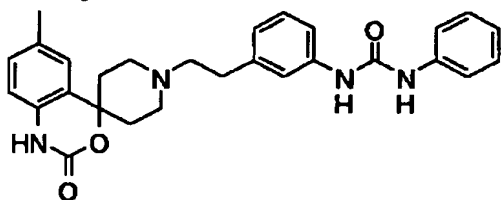
【0842】Mass (FAB)  $m/z$ : 463(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.20(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.55-2.95(m, 8H), 6.67(s, 1H), 6.74(d, J=8.1Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02(d, J=8.1Hz, 1H), 7.48(t, J=7.3Hz, 2H), 7.56(t, J=7.3Hz, 1H), 7.98(d, J=7.3Hz, 2H), 9.27(s, 1H).

【0843】実施例107 N'-(2-(3-(3'-フェニルウレイド)フェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物107)

【0844】

【化165】



【0845】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率45%で白色固体として得た。

【0846】Mass (FAB)  $m/z$ : 471(M+H)<sup>+</sup>.

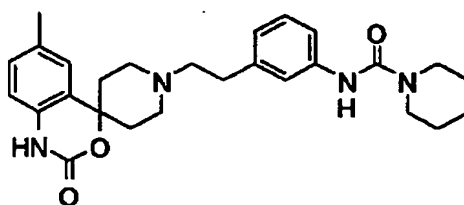
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.05(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.50-2.54(m, 4H), 2.61-2.64(m, 2H), 2.71-2.73(m, 2H), 6.74(d, J=8.0Hz, 1H), 6.79(d, J=7.6Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.98(t, J=8.8Hz, 1H), 7.06-7.35(m, 8H), 7.85(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.88(s, 1H).

【0847】実施例108 N'-(2-(3-(1-ピペリジノ)アニリド)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物108)

【0848】

【化166】

110



【0849】1) N'-(2-(3-(N-フェノキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン

10 N'-(2-(3-アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.05g, 製造例45) のピリジン (1.0ml) 溶液に室温下、フェニルクロロホルメート (0.043ml) を加え1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (2%) にて溶出し、N'-(2-(3-(N-フェノキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.125g, 収率: 93%) を白色固体として得た。

【0850】Mass (ESI)  $m/z$ : 472(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05-2.13(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.65-2.72(m, 4H), 2.81-2.89(m, 4H), 6.75(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.95(d, J=10.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.31(m, 5H), 7.36-7.40(m, 4H), 9.19(s, 1H).

【0851】2) 表題化合物

30 N'-(2-(3-(N-フェノキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.104g) のテトラヒドロフラン (2.0ml) 溶液に室温下、ピペリジン (0.044ml) を加え13時間攪拌した。更に60℃にて1時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (3%) にて溶出し、表題化合物 (0.068g, 収率: 67%) を白色固体として得た。

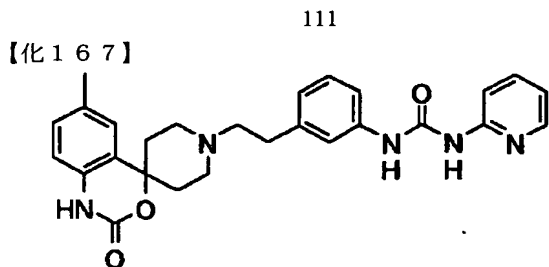
【0852】Mass (ESI)  $m/z$ : 463(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63(m, 6H), 2.13-2.14(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.69-2.90(m, 8H), 3.46-3.47(m, 4H), 6.50(s, 1H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.88(d, J=3.6Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.17-7.21(m, 2H), 7.27(s, 1H), 8.90(s, 1H).

【0853】実施例109 N'-(2-(3'-(2-ピリジルウレイド)フェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物109)

50 【0854】





【0855】実施例108と同様の方法にて表題化合物を収率63%で白色固体として得た。

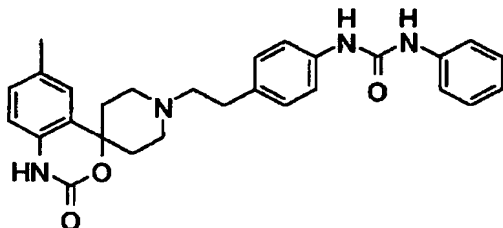
【0856】Mass (ESI)  $m/z$ : 472 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.92-2.08 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.44-2.51 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 6.78 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 7.21 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.48 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.27-8.30 (m, 2H), 9.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

【0857】実施例110 N'-(2-(4-(3'-フェニルウレイド)フェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物110)

【0858】

【化 1 6 8】



【0859】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率95%で白色固体として得た。

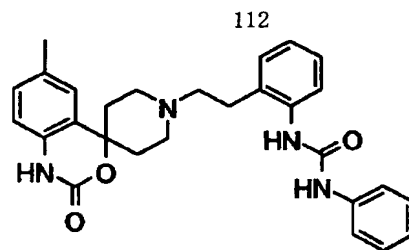
【0860】Mass (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.88-2.05 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.39-2.82 (m, 8H), 6.75 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

【0861】実施例111 N'-(2-(2-(3'-フェニルウレイド)フェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物111)

【0862】

【化 1 6 9】



【0863】実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率56%で白色固体として得た。

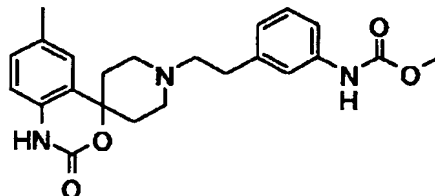
10 【0864】Mass (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.04-2.10 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 8H), 6.76 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 4H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 9.17 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H).

【0865】実施例112 N'-(2-(3-(N-メトキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物112)

20 【0866】

【化 1 7 0】



【0867】N'-(2-(3-アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.077g, 製造例45) のピリジン (1ml)

30 溶液にメチルクロロホルメート (0.02ml) を室温下滴下し4時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (2%) にて溶出し、表題化合物 (0.061g, 収率: 68%) を白色固体として得た。

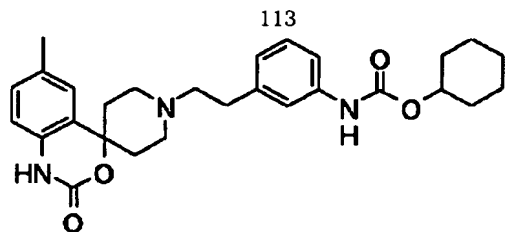
【0868】Mass (FAB)  $m/z$ : 410 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.13-2.14 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 6.79 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 9.26 (s, 1H).

【0869】実施例113 N'-(2-(3-(N-シクロヘキシルオキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物113)

【0870】

【化 1 7 1】



【0871】シクロヘキサノール (0.033ml) のピリジン (0.5ml) 溶液に室温下トリホスゲン (0.032g) を加え10分攪拌後、N'-(2-(3-アミノフェニル)エチル)-6-メチル-ススピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.1g, 製造例45) のピリジン (1ml) 溶液を滴下し5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (2%) にて溶出し、表題化合物 (0.073g, 収率: 53%) を白色固体として得た。

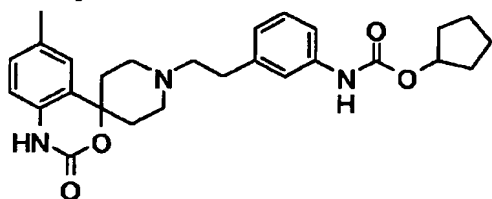
【0872】Mass (FAB)  $m/z$ : 478 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24-1.57 (m, 6H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.70-2.73 (m, 4H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0873】実施例114 N'-(2-(3-(N-シクロペンチルオキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチル-ススピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物114)

【0874】

【化172】



【0875】実施例113と同様の方法にて表題化合物を収率95%で白色固体として得た。

【0876】Mass (ESI)  $m/z$ : 464 (M+H)<sup>+</sup>.

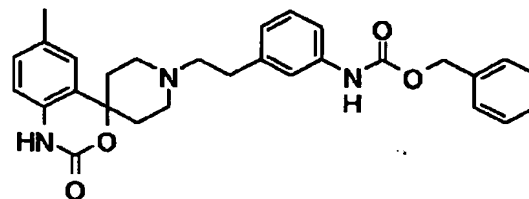
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.59-1.66 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.66-2.76 (m, 4H), 2.81-2.91 (m, 4H), 5.20-5.22 (m, 1H), 6.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 9.43 (s, 1H).

【0877】実施例115 N'-(2-(3-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチル-ススピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物115)

【0878】

114

【化173】



【0879】ベンジル クロロホルメートを用い実施例113と同様の方法にて表題化合物を収率91%で白色固体として得た。

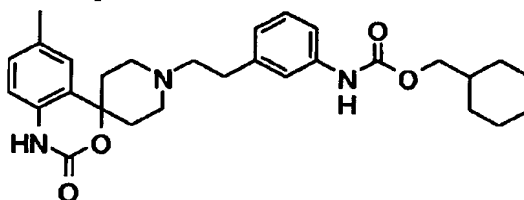
【0880】Mass (ESI)  $m/z$ : 486 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.12-2.13 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 4H), 2.79-2.89 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91-7.03 (m, 4H), 7.21-7.40 (m, 8H), 9.13 (s, 1H).

【0881】実施例116 N'-(2-(3-(N-シクロヘキサノキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチル-ススピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物116)

【0882】

【化174】



【0883】実施例113と同様の方法にて表題化合物を収率62%で白色固体として得た。

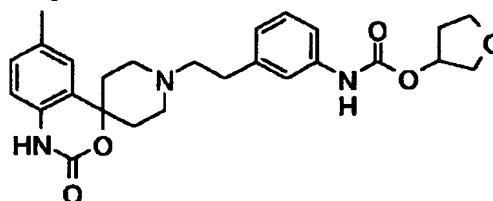
【0884】Mass (ESI)  $m/z$ : 492 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.05 (m, 2H), 1.15-1.31 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 6H), 2.13-2.15 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 4H), 2.80-2.91 (m, 4H), 3.98 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 9.18 (s, 1H).

【0885】実施例117 N'-(2-(3-(N-テトラヒドロフラン-3-オキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチル-ススピロ (4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物117)

【0886】

【化175】



【0887】実施例113と同様の方法にて表題化合物を収率86%で白色固体として得た。

【0888】Mass (FAB)  $m/z$ : 466 (M+H)<sup>+</sup>.

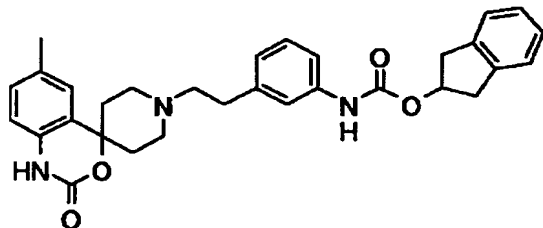
115

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.07-2.26(m, 6H), 2.30(s, 3H), 2.67-2.92(m, 8H), 3.85-3.99(m, 4H), 5.36-5.38(m, 1H), 6.77(d, J=8.0Hz, 1H), 6.89(bs, 1H), 6.93(d, J=6.8Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 7.03(d, J=7.6Hz, 1H), 7.22-7.28(m, 3H), 8.95(s, 1H).

【0889】実施例118 N'-(2-(3-(N-インダニル-2-オキシカルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物118)

【0890】

【化176】



【0891】実施例113と同様の方法にて表題化合物を収率86%で白色固体として得た。

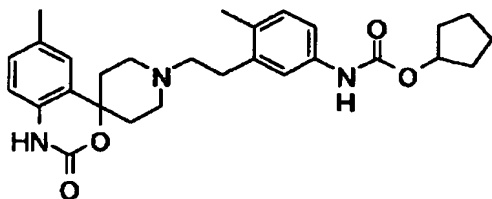
【0892】Mass (FAB) m/z : 512(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.13(bs, 4H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.90(m, 8H), 3.07-3.12(m, 2H), 3.31-3.37(m, 2H), 5.56-5.60(m, 1H), 6.72(bs, 1H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90(d, J=7.2Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.03(d, J=6.0Hz, 1H), 7.15-7.26(m, 7H), 8.98(s, 1H).

【0893】実施例119 N'-(2-(5-(N-シクロペンチルオキシカルボニル)アミノ-2-メチルフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物119)

【0894】

【化177】



【0895】実施例113と同様の方法にて表題化合物を収率77%で白色固体として得た。

【0896】Mass (FAB) m/z : 478(M+H)<sup>+</sup>.

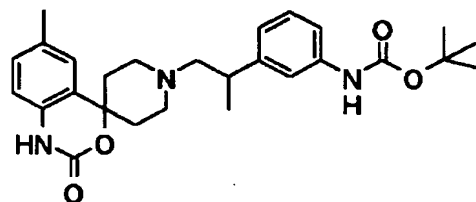
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.61-1.90(m, 8H), 2.12(bs, 4H), 2.28(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.64-2.96(m, 8H), 5.20(bs, 1H), 6.60(bs, 1H), 6.77(d, J=8.0Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.03-7.07(m, 2H), 7.12-7.14(m, 1H), 7.19(m, 1H), 8.93(s, 1H).

【0897】実施例120 N'-(2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル)-2-メチルエチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物120)

116

【0898】

【化178】



【0899】2-(3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル)プロピル メタンスルホネートを用いて実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率19%で白色固体として得た。

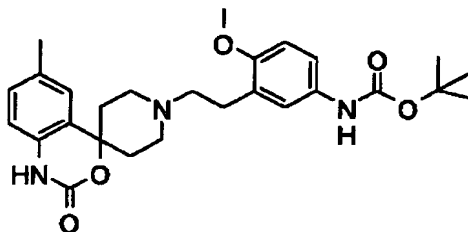
【0900】Mass (ESI) m/z : 466(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.27(d, J=6.8Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 2.06(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.70(m, 4H), 2.77-2.79(m, 2H), 2.94-2.99(m, 1H), 6.55(bs, 1H), 6.72(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90(d, J=6.8Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 3H), 8.49(s, 1H).

【0901】実施例121 N'-(2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物121)

【0902】

【化179】



30

【0903】2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチル メタンスルホネートを用いて実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率53%で白色固体として得た。

【0904】Mass (FAB) m/z : 482(M+H)<sup>+</sup>.

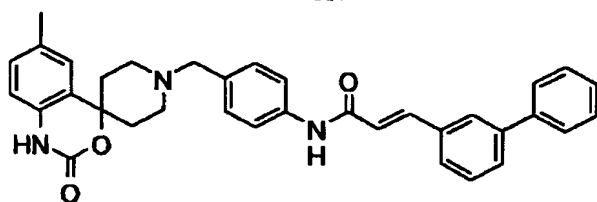
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51(s, 9H), 2.14(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.64-2.73(m, 4H), 2.83-2.85(m, 2H), 2.89-2.91(m, 2H), 3.79(s, 3H), 6.42(bs, 1H), 6.76(t, J=8.8Hz, 2H), 6.98(s, 1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.19(m, 2H), 8.69(s, 1H).

【0905】実施例122 N'-(4-(3-フェニルシナモイル)アミノベンジル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物122)

【0906】

【化180】

50



【 0 9 0 7 】 3-(3-ビフェニル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)アクリルアミド (0.165g) のN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.084ml) 及びメタンスルホンクロリド (0.039ml) を加え1時間攪拌した。この反応液に6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンニトリフルオロ酢酸塩 (0.173g) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.348ml) を加え70℃で29時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール (5%) にて展開し精製することにより表題化合物 (0.083g, 収率: 30%) を無色固体として得た。

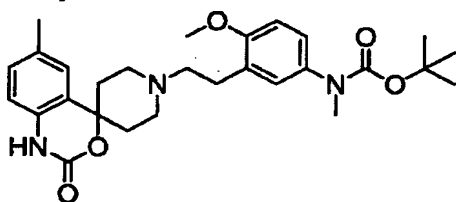
**[ 0 9 0 8 ]** Mass (FAB)  $m/z$  : 544 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.87-2.11 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.38-7.75 (m, 11H), 7.90 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

【0909】実施例123 N'-(2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン(本発明化合物123)

【 0 9 1 0 】

【化 1 8 1】



【0911】1) メトキシアニリン体

N'-(2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを用いて上記製造例45と同様の方法にて、N'-(2-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを収率85%で無色油状物として得た。

**【0912】** Mass (ESI)  $m/z$  : 382 (M+H)<sup>+</sup> .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.13-2.26 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.67-2.84 (m, 6H), 2.96-2.99 (m, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.77

(s, 3H), 6.52–6.57 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

【0913】2) N-メチルアニリン体

N'-(2-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-スピロ(4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4, 4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.061g) のメタノール (1ml)、塩化メチレン (1ml) 溶液に、室温下ジメチル硫酸 (0.013ml) を加え18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、更に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9%) にて展開し精製することにより、N'-(2-(5-(N-メチル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-スピロ(4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4, 4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (0.013g, 収率: 21%) を無色油状物として得た。

**【0914】** Mass (ESI)  $m/z$  : 396 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.13-2.22(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.79-2.86(m, 6H), 2.81(s, 3H), 2.97-3.00(m, 2H), 3.77(s, 3H), 6.46-6.52(m, 2H), 6.73-6.76(m, 2H), 7.00(s, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 8.51(s, 1H).

【0915】3) 表題化合物

N'-(2-(5-(N-メチル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オンを用いて上記製造例35と同様の方法により表題化合物を収率90%で黄色固体として得た。

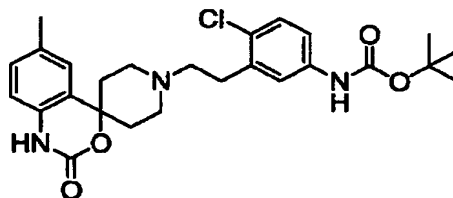
【0916】 Mass (FAB)  $m/z$ : 496 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (s, 9H), 2.17 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 4H), 8.37 (s, 1H).

【0917】実施例124 N'-(2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-クロロフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物124)

【0918】

40 【化182】



【0919】1) 2-(2-クロロ-5-ニトロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル体

製造例37の1)と同じ方法にて、1-ジアゾ-2'-クロロ-5'-ニトロアセトフェノン（収率：46%）を黄色固体として

119

得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.84(s, 1H), 7.62(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.22-8.25(m, 1H), 8.42(s, 1H))。更に、安息香酸銀(I)にて処理することにより2-(2-クロロ-5-ニトロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (収率: 82%) を白色固体として得た。

【0920】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.49(s, 9H), 3.78(s, 2H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08-8.11(m, 1H), 8.19(d, J=2.4Hz, 1H)。

【0921】2) 2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メトキシフェニル)エチルアルコール体 2-(2-メトキシ-5-ニトロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (0.97g) のエタノール(20ml) 溶液に室温下、塩化スズ(II) 二水和物 (2.42g) を加え35時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え不溶物をセライトを用いて濾別し、溶媒に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (20%) 溶出物として2-(5-アミノ-2-クロロ)フェニル酢酸 tert-ブチルエステル (0.70g, 収率: 81%) を黄色固体として得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44(s, 9H), 3.57(s, 2H), 3.63(bs, 2H), 6.51-6.54(m, 1H), 6.60(d, J=2.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.8Hz, 1H))。

【0922】フェニル酢酸 tert-ブチルエステル体を製造例36の1)と同じ方法にて還元し2-(5-アミノ-2-クロロ)フェニル)エチルアルコールを89%の収率で得た ( $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.89-2.93(m, 2H), 3.84-3.87(m, 2H), 6.49-6.52(m, 1H), 6.57(d, J=2.8Hz, 1H), 7.11(d, J=8.4Hz, 1H))。

【0923】製造例35と同じ方法にて収率90%で2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-クロロフェニル)エチルアルコールを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.51(s, 9H), 2.96-2.99(m, 2H), 3.86-3.90(m, 2H), 6.49(s, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32(d, J=2.0Hz, 1H)。

【0924】3) 2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-クロロフェニル)エチル メタンスルホネート体 製造例32の2)と同じ方法にて収率97%で表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.51(s, 9H), 2.92(s, 3H), 3.14-3.17(m, 2H), 4.42-4.46(m, 2H), 6.49(bs, 1H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.27(d, J=9.2Hz, 1H), 7.35(d, J=1.6Hz, 1H)。

【0925】4) 表題化合物

2-(5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-クロロフェニル)エチル メタンスルホネートを用いて上記実施例69と同様の方法にて表題化合物を収率12%で白色固体として得た。

【0926】Mass (FAB) m/z : 486(M+H) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.47(s, 9H), 1.90-1.94(m, 2H), 2.01-2.04(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.46-2.56(m, 4H), 2.82

120

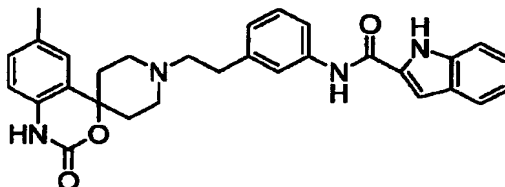
(m, 4H), 6.75-6.77(m, 1H), 7.02-7.04(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.26(bs, 1H), 7.51(s, 1H), 8.29(s, 1H), 9.39(s, 1H), 10.06(s, 1H)。

【0927】実施例125 N'-(2-(3-(インドール-2-カルボニル)アミノフェニル)エチル)-6-メチルスピロ(4H-3,1-ベンゾオキサジン-4,4'-ピペリジン)-2(1H)-オン (本発明化合物125)

【0928】

【化183】

10



【0929】インドール-2-カルボン酸を用いて、上記実施例72と同様の方法にて表題化合物を収率63%で白色固体として得た。

【0930】Mass (FAB) m/z : 495(M+H) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.92-2.08(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.47(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.74-2.89(m, 4H), 6.77(d, J=7.6Hz, 1H), 6.99-7.11(m, 4H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.66-7.69(m, 3H), 10.09(s, 1H), 10.14(s, 1H), 11.71(s, 1H)。

【0931】試験例1 (MCP-1受容体拮抗阻害作用)

J. Biol. Chem., 270巻 (11号), 5786-5792頁, 1995年に記載の方法に従って、ローラーボトル中でMCP-1受容体CCR2を発現させる293細胞を培養後、細胞を回収した。1000回転/分、4℃で5分間遠心後、上清を除きPBS (-) を加えて細胞を洗浄した。この操作を3回行い、ローラーボトル1本から回収される細胞あたり5mlのHEPES緩衝液 (50mM HEPES, pH7.4, 1mM  $\text{CaCl}_2$ , 5mM  $\text{MgCl}_2$ ) を加えて細胞を懸濁し、氷中に20分間静置した。その後、低温実験室にて細胞破碎ボンベに細胞懸濁液を分注し、マグネチックスターラーで攪拌しながら急激に窒素圧負荷 (nitrogen bomb処理: 800psi, 5分間) を行った。処理後、1600rpm、4℃で5分間遠心し、その上清を回収して、CCR2を発現させた293細胞の膜画分を得た。膜画分は、1mlのエッペンドルフチューブに小分けして、-80℃で保存した。

【0932】上記のCCR2膜画分 (受容体数10fmol)、0.1nM [ $^{125}\text{I}$ ]MCP-1、及び0.5mgのSPAビーズ (Wheat germ agglutinin Scintillation proximity assay beads: アマシャム・ファルマシア・バイオテック社製) を、種々の濃度の被検化合物とともにHEPES緩衝液 (50mM HEPES, pH7.4, 1mM  $\text{CaCl}_2$ , 5mM  $\text{MgCl}_2$ , 及び0.5%BSA) 中で混合し、最終的に全量が200 $\mu\text{l}$ となるようにした。被検化合物を溶解する際に使用したDMSOの最終濃度は、2.5%になるようにした。上記の反応液を96穴マイクロプレート (OptiPlate, パッカード社製) 中、室温で2時間攪

拌した。反応終了後、プレートを1000回転/分で5分間遠心（クボタ社製、8700）してSPAビーズを沈殿させた後、受容体を介してSPAビーズに結合した $[^{125}\text{I}]$ 標識リガンドの放射活性を、トップカウント（パッカード社製）を用いて測定した。非特異的結合は、20nMの非標識MCP-1リガンド存在下で算出した。阻害率を下記の式で算出し、MCP-1受容体に対する被検化合物の $\text{IC}_{50}$ 値（50

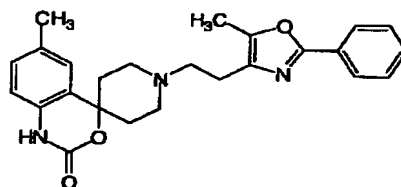
%阻害濃度）として求め、その結果を表1に示す。 $\text{IC}_{50}$  = （被検化合物非存在下でのリガンド結合物量－被検化合物存在下でのリガンド結合物量）÷（被検化合物非存在下でのリガンド結合物量－非特異的結合物量）×100

【0933】

【表1】

被検化合物	MCP-1結合阻害活性 $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
本発明化合物20	0.031
本発明化合物21	0.04
本発明化合物103	0.11
本発明化合物119	0.12
本発明化合物121	0.078
比較化合物*	0.15

\*：第26回米国メディシンルケミストリーシンポジウム講演要旨集記載の化合物



【0934】

【発明の効果】本発明の新規ベンゾオキサジン誘導体は、MCP-1の受容体に対する拮抗作用に優れ、動脈硬化

症、糸球体腎炎、腎硬化症、肺高血圧症、リウマチ、喘息等の予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06		A 6 1 P 11/06	
13/12		13/12	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 519/00		C 0 7 D 519/00	

(72) 発明者 立松 利章  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 牧野 智恵  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 落合 雄一  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 紀藤 圭治  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72)発明者 金谷 直明  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第  
一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72)発明者 西田 健一  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第  
一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム(参考) 4C072 AA04 AA06 BB02 BB06 CC02  
CC11 EE06 FF07 GG07 HH01  
HH02 HH05 HH06 HH07 MM10  
UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01  
MA04 NA14 ZA42 ZA45 ZA59  
ZA81 ZB15 ZC20 ZC42